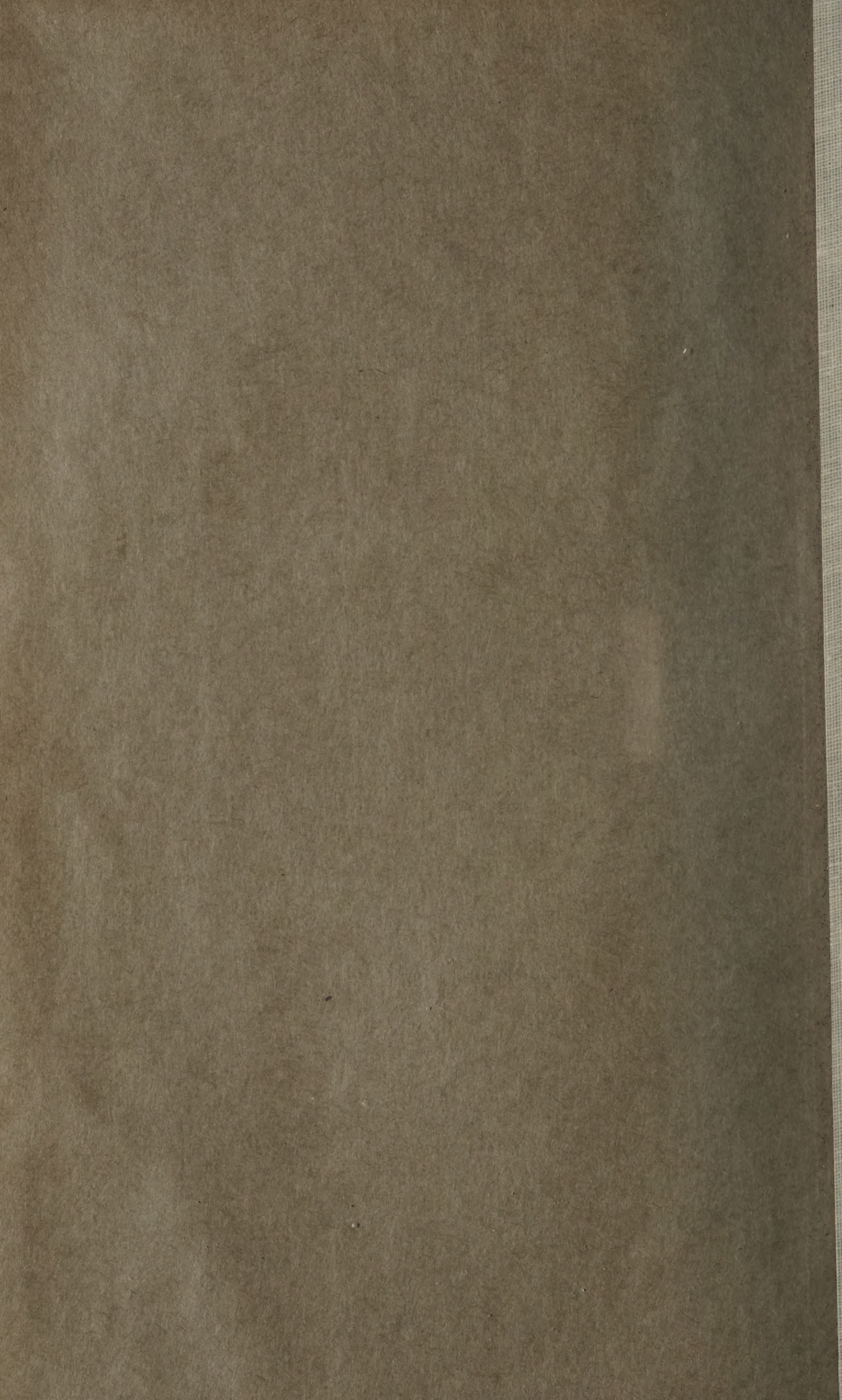
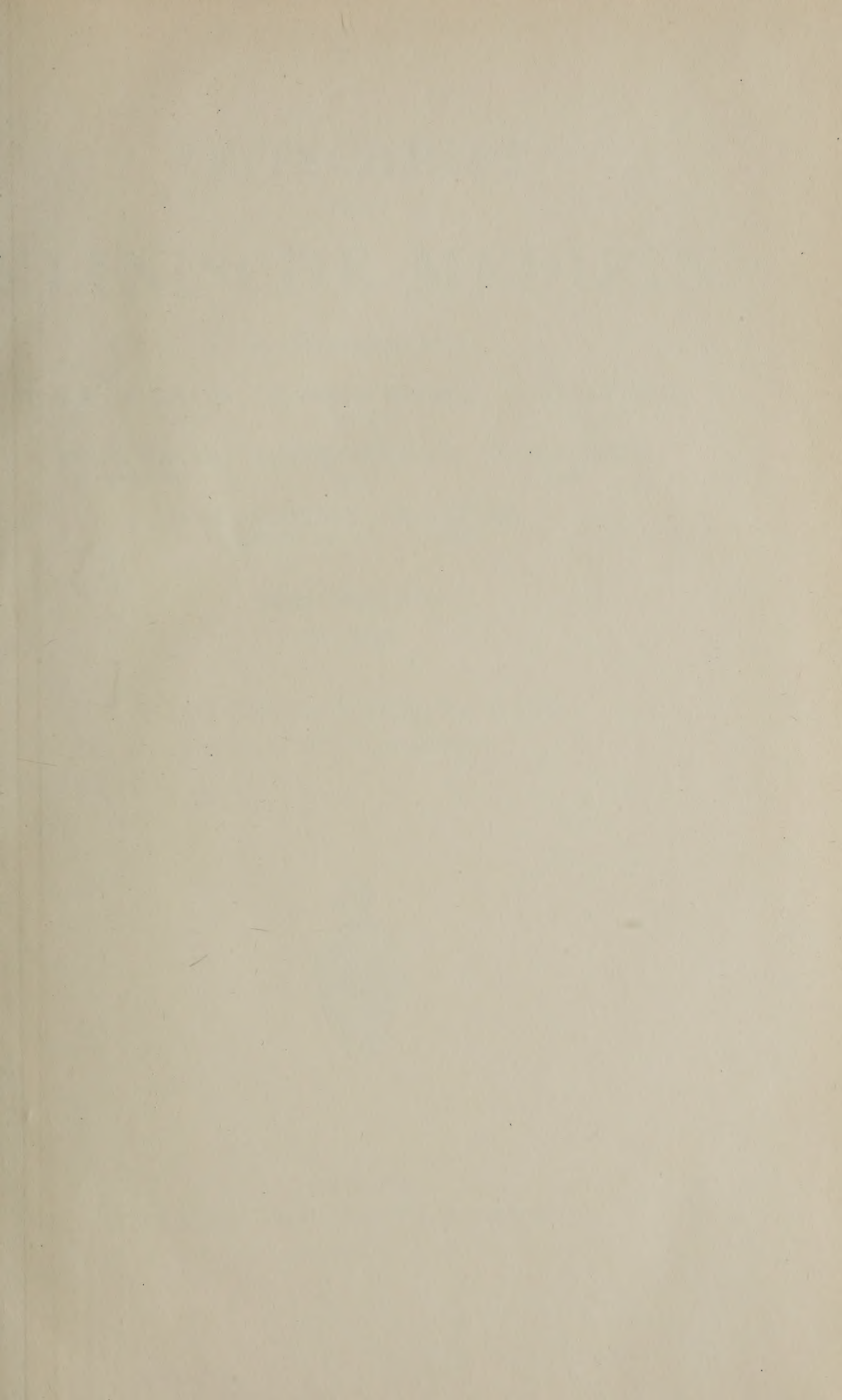
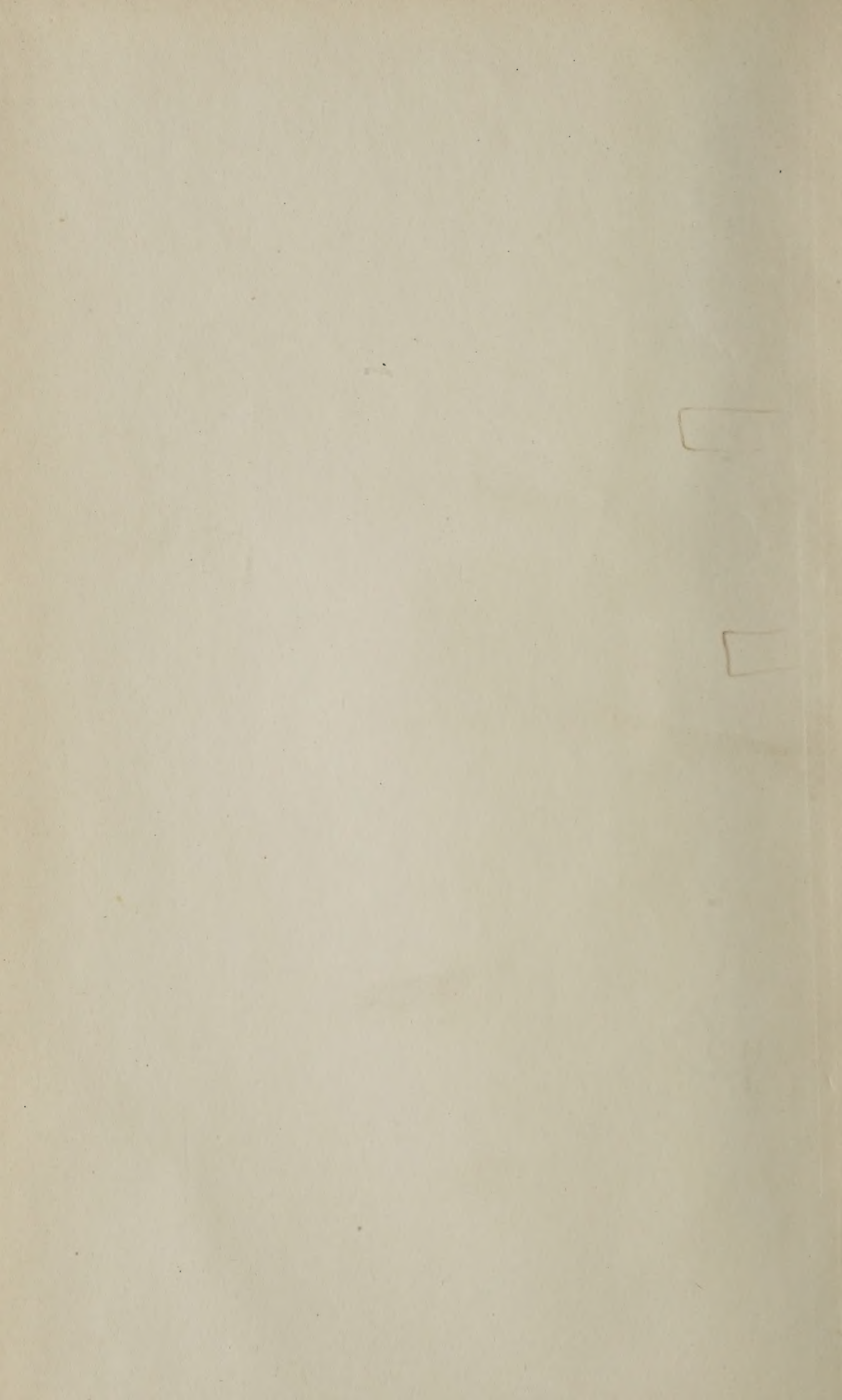










# ZEITSCHRIFT
FÜR
# KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

**W. HIS** BERLIN **F. KRAUS** BERLIN **A. GOLDSCHEIDER** BERLIN **G. KLEMPERER** BERLIN

**ERICH MEYER** GÖTTINGEN **A. SCHITTENHELM** KIEL **R. STÆHELIN** BASEL

**C. VON NOORDEN** FRANKFURT A. M. **N. ORTNER** WIEN

REDIGIERT VON

**W. HIS**

HUNDERTUNDVIERTER BAND

MIT 146 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1926

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

# Inhaltsverzeichnis.

Seite

**Lichtwitz, L., und L. Conitzer.** Zur Frage der Uricolyse. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . . 1

**Evensen, H. J.** Die Fermente des Urins und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung . . . . . 6

**Becher, Erwin, Fritz Doenecke und Stillfried Litzner.** Quantitative Studien über die Fraktion der aromatischen Oxysäuren im Blut bei Krankheiten . . . . . 29

**Kollert, V., und W. Starlinger.** Über das Verteilungsverhältnis der Eiweißkörpergruppen des Blutplasmas und Harnes bei Nierenkranken . . 44

A. Fragestellung . . . . . 44

B. Neue experimentelle und klinische Beobachtungen . . . . . 51

**Rothschild, Fritz, und Max Jacobsohn.** Der Einfluß von Insulin auf die Blutzusammensetzung beim Diabetes mellitus . . . . . 70

**Wermel, S.** † Über den Mechanismus der Wirkung der kohlensauren Mineralbäder . . . . . 80

**Wollheim, Ernst.** Über die vegetativen Störungen bei Encephalitis epidemica. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . . 94

**Regelsberger, Hermann.** Über die klinische Bedeutung der Spitzenstoßkurve. (Mit 12 Textabbildungen) . . . . . 107

**Hagedorn, Karl.** Über einen Fall aleukämischer Myelose mit Osteosklerose und einer alten Gicht. Beitrag zur Frage der aleukämischen Myelose, ihren Beziehungen zur perniziösen Anämie und zur Osteosklerose und des Problems Gicht und Leukämie . . . . . 124

**Noah, G.** Beitrag zur Leberfunktionsprüfung mittels Kohlehydratbelastung unter besonderer Berücksichtigung der Galaktose und ihrer Einwirkung auf den Blutzuckerspiegel . . . . . 150

**Medem, Herbert.** Über funktionelle Albuminurien . . . . . 174

**Becher, Erwin, Stillfried Litzner und Willi Täglich.** Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. I. Mitteilung. Eine Bestimmungsmethode von freiem und gebundenem Phenol im Blut für klinische Zwecke . . . . . 182

**Becher, Erwin, Stillfried Litzner und Willi Täglich.** Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. II. Mitteilung. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen . . . . . 195

**Hornung, Harro.** Über die Bestimmung der Eosinophilen im Dicken Tropfen im Vergleich mit anderen Methoden . . . . . 207

**Salomon,** Das Verhalten des Körpergewichts und des Serumeiweißspiegels bei Tuberkulose und ihre Beeinflussung durch das Tuberkulin . . . . 223

**Cohnreich, Erwin.** Die Schriftprobenmethode. Eine Probe zur raschen Ermittelung der osmotischen Erythrocytenresistenz. (Mit 1 Textabbildung) 234

**Bernheim, Ernst.** Histohämorenale Verteilungsstudien. 3. Mitteilung. Tierexperimentelle Studien am Hunde. (Phenolsulfophthalein.) (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . 240

Seite

**Jochmann, Erich.** Histo-hämorenale Verteilungsstudien. 4. Mitteilung. (Physiologischer Teil): Yatren. (Mit 5 Textabbildungen) . . . . . . 255
**Heesch, O., und R. Tscherning.** Histo-hämorenale Verteilungsstudien. 5. Mitteilung. (Physiologischer Teil): Kreatinin. (Mit 11 Textabbildungen) 277
Besprechungen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 294

**Holzer, H., und O. Klein.** Über hypochlorämischen Diabetes insipidus, nebst einem Beitrag zur Frage der Störungen der zentralen Regulation der Wasser- und Salzdiurese . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 299
**Lueg, Werner.** Über das Elektrokardiogramm des Myxödems. (Mit 17 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 337
**Lassowsky, Wulf,** Der Zeitverlauf der einzelnen Phasen des Elektrokardiogramms bei gesunden und herzkranken Individuen und seine diagnostische Verwertung . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 357
**Pletnew, D. D.** Läßt sich ein Aneurysma der Herzventrikel intra vitam feststellen? (Mit 2 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . 378
**Lachs, Siegfried.** Studien über die Wirkung des Sauerstoffs auf den Blutdruck des Menschen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 394
**Holler, Gottfried, Josef Blöch und Johann Vecsler.** Untersuchungen über den Chlorstoffwechsel bei Sekretionsstörungen des Magens. IV. Mitteilung 412
**Stary, Zd., und P. Mahler.** Zur quantitativen Bestimmung der Magensekretion 446
**Kogan, V.** Antagonismus und Korrelation zwischen Pankreas, Nebennieren und Hypophysis. Die Erkrankungen des Pankreas. (Mit 2 Textabbildungen.) 457
**Offergeld.** Anämia perniziosa und Schwangerschaft. (Mit 2 Textabbildungen) 473
**Stern, R., und E. Hartmann.** Zur Klinik der essentiellen Thrombopenie. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 490
**Steinbrinck, Walther.** Über pathologische Kolloidstabilität, die Rechtsverschiebung des Bluteiweißbildes und ähnliches. (Mit 2 Textabbildungen) 496
**Brucke, Karl.** Über Blutuntersuchungen bei Toxikodermieen. Ein Beitrag zur Frage der allergischen Phänomene . . . . . . . . . . . . . . 510
**Wyschegorodzewa, W. D.** Zur Frage der Autohämoagglutination . . . . 524
**Egoroff, Alexei.** Über die Blutzellen nach Norris-Lebedeff-Fåhraeus, über die Reversion der Hämolyse, Helio - Hämolyse und Helio - Erythrolyse, Helio- und Thermo-Resistenz der roten Blutzellen, sowie über die praktischen Probleme, welche mit diesen Erscheinungen verbunden sind. (Mit 7 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 530
**Egoroff, Alexei.** Über einige Reaktionen des Organismus auf Muskelarbeit. I. Mitteilung. Die Ermüdungs-Verschiebung des Blutbildes und die dynamische Bewertung derselben im Zusammenhang mit der Anpassung des Organismus an Muskelarbeit. Das Gesetz der Phasen der myogenen Leukocytose. (Mit 9 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . 545
**Petow, Helmut.** Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände. I. Teil: Theoretisches . . . . . . . . . . . . . . . . 565
**Wittkower, E., und H. Petow.** Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände. II. Teil: Klinische Erfahrungen . . . . . 573
**Pletnew, D. D.** Nachtrag zu: „Läßt sich ein Aneurysma der Herzventrikel intra vitam feststellen?“ . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 585
Besprechungen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 586

**Staub, H.** Über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. IV. Mitteilung. Wirkung von Bluttransfusionen auf den Blutzuckerspiegel des Diabetikers. Beitrag zum Regulations-Mechanismus der Insulinsekretion. (Mit 14 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 587

Seite

**Abraham, Artur.** Über die milchsäurebildende Fähigkeit des menschlichen Blutes gegenüber Monosacchariden. (Mit 1 Textabbildung) . . . . . 609

**Geldrich, J.,** und **M. Heksch.** Über den Einfluß von Kohlenhydratzufuhr auf den respiratorischen Gaswechsel bei Krebskranken. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . . 620

**Stahl, Rudolf,** und **F. Bachmann.** Zur biologischen Wirkung der Bluttransfusion, besonders bei der perniziösen Anämie. (Mit 6 Textabbildungen) 637

**Kolos, Stefan,** und **Franz Pajor.** Proteintherapie und vegetatives Nervensystem. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . 651

**Stöcklin, Karl.** Methodisches und Kasuistisches zur Senkungsreaktion. (Mit 7 Textabbildungen) . . . . . 660

**Swjatskaja, A. D.** Klinische Beobachtungen über die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen, mit besonderer Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen osmotischer Resistenz und regeneratorischer Funktion des erythroblastischen Gewebes. (Mit 17 Kurven) . . . . . 679

**Hirschfeld, Ernst.** Angina pectoris saturnina . . . . . 698

**Baráth, Eugen.** Untersuchungen über die Ergotaminwirkung bei Menschen, mit besonderer Rücksicht auf seine klinische Anwendungsmöglichkeiten bei inneren Erkrankungen. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . 713

**Baráth, Eugen.** Über die Ergotamintherapie bei inneren Erkrankungen . 719

**Bernhardt, Hermann,** und **Claus Burkart Strauch.** Die Öl-Wasser- und die Wasser-Öl-Emulsionen in ihrer Beziehung zur Medizin. (Mit 5 Textabbildungen) . . . . . 723

**Strauch, Claus Burkart,** und **Hermann Bernhardt.** Über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente. (Mit 6 Textabbildungen) . . . . . 744

**Bernhardt, Hermann,** und **Claus Burkart Strauch.** Zur Frage der peroralen Insulindarreichung . . . . . 767

**Bernhardt, Hermann.** Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei der Acidose 776

**Wermel, S.** † Ein Beitrag zur Calcium-Ionentherapie bei Herzerkrankungen 788

**Grassheim, K.,** und **H. Petow.** Untersuchungen über den Phosphorgehalt der Galle . . . . . 803

**Glavadanovic, Vjekoslav,** und **Franz Pick.** Über die Nasenflügelatmung. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . 809

**Moldawski, J.** Zur Frage der Ätiologie des „Spontanbrandes" . . . . . 817

Besprechungen . . . . . 820

Autorenverzeichnis . . . . . 821

(Aus der med. Abteilung des Städt. Krankenhauses Altona.)

# Zur Frage der Uricolyse.

Von

**L. Lichtwitz und L. Conitzer.**

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 18. Mai 1926.)*

Die Frage, ob es beim Menschen eine Uricolyse gibt, wird von der Mehrzahl der Bearbeiter dieses Gebietes mit „Nein“ beantwortet. In den letzten Jahren herrschte auf diesem alten Streitfelde Ruhe, bis im Juni 1924 *Folin* mit seinen Mitarbeitern *Berglund* und *Derick* sehr entschieden dafür eintritt, daß beim Menschen ganz so wie beim Säugetier eine Uricolyse statt habe, und daß diese Uricolyse beim Gichtkranken genau so bestehe wie beim Normalen.

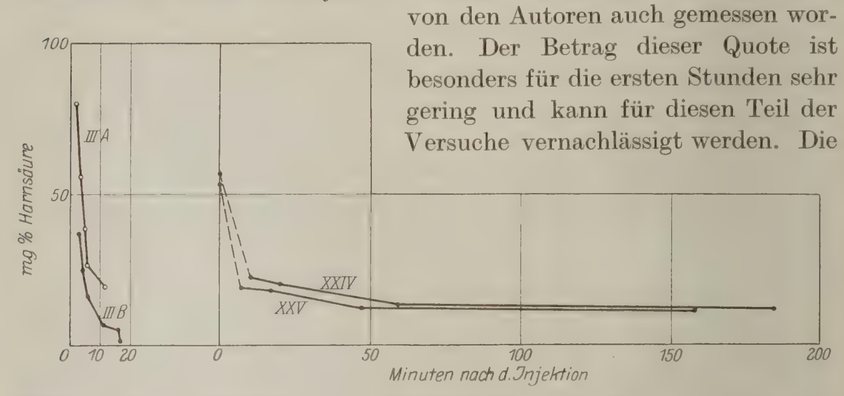
Aus dieser großen, „The Uric acid problem“ benannten Arbeit, die zahlreiche und interessante Beobachtungen über die Verteilung infundierter Harnsäure und über die Beziehungen der Harnsäure zur Niere enthält, sollen uns diejenigen Versuche an Hund und Mensch, aus denen *Folin* c. s. auf Uricolyse beim Menschen schließen, im folgenden beschäftigen.

Die Methodik der Autoren besteht darin, daß Uratlösung intravenös infundiert und in passenden Zeiten der Gehalt des Blutes an Harnsäure sowie die Ausscheidung mit dem Harn gemessen wird. Alle Versuche am Menschen wie am Tier ergeben zunächst eine Bestätigung der bekannten Tatsache, daß der überwiegende Teil der infundierten Harnsäure ganz ungeheuer schnell aus dem Blute verschwindet, aber nicht im Harn erscheint. Darin verhält sich der Mensch genau so wie solche Tiere, denen die Fähigkeit der Uricolyse ganz sicher zukommt. Entnimmt man aber aus den Tafeln *Folins* den weiteren Verlauf der Harnsäureentfernung aus dem Blute, so ergibt sich zwischen Mensch und Hund ein sehr beachtenswerter Unterschied. Beim Hund verläuft die Abnahme der Hyperuricämie mit sehr großer Geschwindigkeit weiter, während beim Menschen die anfängliche etwa gleich große Geschwindigkeit, die in der Zeit von der Harnsäureinfusion bis zur ersten Blutentnahme bestanden haben muß (punktierter Teil der Kurve 1), sprunghaft abnimmt und in einen sehr langsamen Verlauf (ausgezogener Teil der

Kurven) umschlägt. Während der Hund trotz einer Infusion von 100—200 mg Urat für das kg Körpergewicht nach wenigen Minuten sehr niedrige, aber für den Hund noch übernormale Blutharnsäurewerte erreicht, vergehen beim Menschen, obwohl er nur 10—24 mg für das kg erhielt, Stunden und Tage bis zum Uricämiewert der Vorperiode.

Wie kann man dieses verschiedene Verhalten verstehen? Ist es einfach so zu erklären, daß beim Menschen die Uricolyse langsamer verläuft als beim Hund? Oder liegen beim Menschen grundsätzlich andere Verhältnisse vor?

Die Harnsäure kann aus dem Blute auf 3, und nur auf 3, verschiedene Arten verschwinden, durch Abgabe in den Harn, durch Abgabe in die Gewebe und durch Uricolyse. Die Abgabe in den Harn ist meßbar, von den Autoren auch gemessen worden. Der Betrag dieser Quote ist besonders für die ersten Stunden sehr gering und kann für diesen Teil der Versuche vernachlässigt werden. Die Uricolyse, wo sie auch erfolgen mag, verläuft, wie aus den Untersuchungen *Folins* hervorgeht, sehr schnell. Die Abgabe in die Gewebe erfolgt ebenfalls mit sehr großer Geschwindigkeit. Das ist bekannt und ergibt sich auch, wie wir später sehen werden, aus diesen Versuchen *Folins*. Nehmen wir an, daß die Harnsäure (vorzugsweise?) in der Leber zerstört wird (diese Annahme ist nach den Beobachtungen am leberlosen Hund die wahrscheinlichste; der Ansicht *Folins*, daß beim Hund die Uricolyse im strömenden Blut stattfindet, können wir aus Gründen, die zu diskutieren hier zu weit führen würde, nicht zustimmen), so ist die Schnelligkeit des Verschwindens der Harnsäure aus dem Blut zunächst bedingt durch die Schnelligkeit der Aufnahme in die Leber. Erfolgt die Uricolyse etwa mit der gleichen Geschwindigkeit wie der Eintritt in die Leber, so kann sich zwischen Blut und Leber kein beständiges osmotisches oder Donnangleichgewicht der Harnsäure herstellen und der Verlauf der Abnahme der Blutharnsäure muß ein gradliniger und sehr steiler sein, wie es in *Folins* Versuchen 3a und 3b tatsächlich der Fall ist. *Folin* sagt, daß



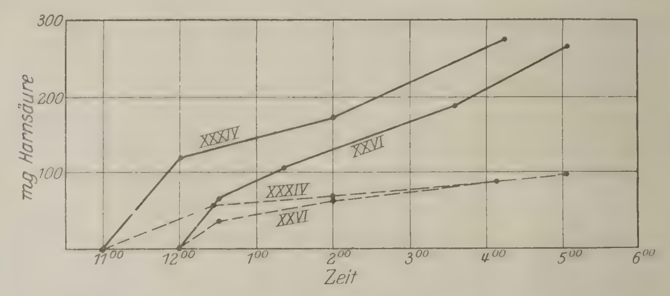

Kurve 1. Abfall der Blutharnsäure nach Harnsäureinfusionen beim Hund und beim Menschen. IIIa und IIIb Hund. XXIV und XXV Mensch.

die anfängliche Abnahme der Blutharnsäure so stürmisch ist, daß sie mit Blutanalysen nicht verfolgt werden kann. Diese Geschwindigkeit kann nur um ein weniges größer sein, als die Abnahme der Uricämie in dem Teil des Versuches, in dem die Blutharnsäure bestimmt wurde. Das geht aus dem steilen Verlauf der Kurven hervor. Ganz anders aber verhält sich der Mensch. Hier kann, da das Körpergewicht und damit die Plasmamenge bekannt ist, die Blutharnsäurekonzentration am Ende der Infusion annähernd berechnet werden, nur annähernd deswegen, weil die Infusion im Verhältnis zur Geschwindigkeit des Harnsäureaustritts zu lange Zeit dauert. Ob man aber die durch die Einbringung der Harnsäure auftretende Hyperuricämie auf den Anfang, das Ende oder die mittlere Zeit der Infusion verlegt, immer erhält man eine ungeheure rasche Abnahme der Blutharnsäure. Diese erste Phase des Kurvenverlaufs ist beim Menschen genau so wie beim Hund. Im Zeitbereich der Uratbestimmungen aber erscheint beim Menschen eine zweite Verlaufsphase, die durch eine sehr bemerkenswerte Langsamkeit gekennzeichnet ist. Ein solcher zweiphasiger Verlauf kann sich aus einer trägeren Uricolyse nicht ergeben, weil so erhebliche Änderungen der Reaktionsgeschwindigkeit bei chemischen oder fermentativen Prozessen nicht möglich sind. Die Zweiphasigkeit kann nur so erklärt werden, daß der Austritt der Harnsäure in die Gewebe sehr schnell verläuft, und daß sich am Schluß der ersten Phase ein Verteilungsgleichgewicht zwischen Blut, Gewebe und Nieren eingestellt hat. Würde die Harnsäure in den Geweben (Leber) zerstört, so wäre ein weiterer Übertritt von Urat aus dem Blut in die Gewebe möglich, und der Mensch würde sich wie der Hund verhalten. Das Verteilungsgleichgewicht bleibt aber beim Menschen, sichtbar an der zweiten Phase, bestehen, weil es nur durch einen sehr viel langsameren Prozeß gestört wird, das ist die Tätigkeit der Niere, die Urat aus dem Blut entfernt und somit einen allmählichen Rücktritt der Harnsäure aus den Geweben in das Blut herbeiführt. Die Hyperuricämie in den späteren Stadien des Versuches stellt also kein ruhendes Gleichgewicht zwischen Blut und Geweben dar, sondern ist der Gradmesser eines Bewegungsverlaufs.

Aus den Versuchen *Folins* geht mit Sicherheit hervor, daß in der zweiten Verlaufsphase (beim Menschen und beim Dalmatinerhund, dessen Purinstoffwechsel dem des Menschen sehr ähnlich ist) die Uratausscheidung im Harn größer ist, als die Gesamtmenge der aus dem Blut verschwindenden Harnsäure (Kurve 2). Dieses Plus der Harnsäure muß aus den Geweben stammen. Diese Art der Darstellung der Versuche macht handgreiflich, daß die Harnsäure in der ersten Phase (wie aus den Protokollen ersichtlich mit sehr großer Geschwindigkeit) in die Gewebe übergegangen ist, dort nicht zerstört wird, sondern von dort in die Blutbahn zurückkehrt. Verschwinden der Harnsäure aus dem

Blut darf also nicht einer Uricolyse gleichgesetzt werden. Daß die infundierte Harnsäure in den Versuchen *Folins* wie bei früheren Autoren durchaus nicht immer vollständig, sondern oft nur zu 50% und weniger, ausgeschieden wird, kann sehr wohl durch Haftenbleiben in den Geweben bedingt sein. Daß *Folin* beim Hunde mit Ausnahme der Niere, wesentliche Mengen retinierter Harnsäure nicht findet, kann zur Erklärung der negativen Bilanz beim Menschen nicht dienen, da beim Hund eine Zerstörung der Harnsäure stattfindet.

Wir haben die Versuche *Folins* auch nach den Formeln der Reaktionsgeschwindigkeit berechnet. Man erhält beim Hund einen Wert von k, der für den ganzen Reaktionsverlauf in derselben Größenordnung liegt, in einigen Versuchen, besonders auch beim nephrektomierten Hund, Zahlen, die sehr nahe beieinander liegen. Beim Menschen




Kurve 2. Ausschwemmung retinierter Harnsäure in der 2. Phase.
——— Seit 11 Uhr bzw. 12 Uhr im Harn erschienene Harnsäure (ohne die endogene Harnsäure) in mg.
– – – – Seit 11 Uhr bzw. 12 Uhr aus dem Gesamtblut verschwundene Harnsäure in mg. (Injektion 10 Uhr 12 Min. bzw. 11 Uhr 42 Min.).

und beim Dalmatinerhund läßt sich dagegen, wie nach dem zweiphasigen Kurvenverlauf selbstverständlich, keine Reaktionskonstante berechnen.

Wir kommen also, im Gegensatz zu den Folgerungen, die *Folin* selbst zieht, zu dem Schluß, daß die Versuche *Folins* das Fehlen einer Uricolyse beim Menschen erweisen.

*Folin* meint, daß beim Menschen, so z. B. beim Gichtkranken, um so mehr Gelegenheit zur Harnsäurezerstörung gegeben sei, je langsamer die Harnsäure ausgeschieden werde. Das stimmt aber durchaus nicht mit Beobachtungen überein, die wir gesammelt haben, und von denen eine mitgeteilt werden soll, weil dieser Punkt in der Diskussion über Uricolyse früher kaum beachtet worden ist. Wenn man nach Anurien oder Oligurien die Harnsäureausscheidung verfolgt, dann findet man in der Zeit der Ausschwemmung der Rückstände auch große Mengen Harnsäure, so im folgenden Falle einer Anurie von mehrtägiger Dauer auf Grund einer tubulären Nephropathie durch Paratyphus B.

J. M. 3566. 58jähr. Frau.
Während und nach der Anurie zeigte das Blut folgendes Verhalten:

| Datum | Rest-N | Harnsäure | Cl′ |
|---|---|---|---|
| 25. VII. | 280 | 19,2 | — |
| 28. VII. | 241 | 16,8 | 334 |
| 1. VIII. | 302 | 24,1 | 327 |
| 8. VIII. | 81 | 5,9 | 362 |
| 17. VIII. | 34 | 3,0 | 426 |

Anurie vom 20. bis 24. VII. Am 25. VII. 225 ccm Harn; am 26. und 27. kein Harn; am 28. 800 ccm, am 29. 100 ccm, am 30. 700 ccm; vom 31. VII. fortlaufende Messung der Ausscheidungen.

| Datum | Menge | g Cl′ | g N | g Harnsäure |
|---|---|---|---|---|
| 31. VII. | 510 | 0,072 | 5,9 | 0,32 |
| 1. VIII. | 500 | 0,071 | 6,1 | 0,28 |
| 2. VIII. | 1900 | 0,13 | 25,2 | 0,21 |
| 3. VIII. | 3000 | 0,64 | 40,9 | 1,67 |
| 4. VIII. | 4000 | 0,57 | 57,0 | 1,56 |
| 5. VIII. | 1000 | 0,14 | 13,9 | 0,35 |
| 6. VIII. | 1650 | 0,23 | 24,4 | 0,92 |
| 7. VIII. | 1025 | 0,15 | 14,1 | 0,49 |
| 8. VIII. | 1750 | 0,25 | 21,9 | 1,02 |

usw.

Wenn sich in solchen Fällen auch die Harnsäurebilanz nicht quantitativ ziehen läßt, weil die Größe der Harnsäurebildung in den Tagen der schweren Erkrankung nicht beurteilt werden kann, so sieht man doch, daß sehr viel retinierte Harnsäure nach Wiedereintritt der Diurese ausgeschieden wird, und daß diese Harnsäure, obwohl für ihre Zerstörung sehr viel Zeit zur Verfügung stand, eben nicht zerstört worden ist.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik in Berlin. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Kraus*.)

# Die Fermente des Urins und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung.

Von

**H. J. Evensen.**

*(Eingegangen am 4. Mai 1926.)*

Die Verfolgung der Nahrungsstoffe im Darmkanal zeigt, daß aus hochmolekularen Verbindungen einfachere entstehen. Die Nahrungsmittel unterliegen also Spaltungen und nehmen dabei Wasser auf. Diese eigenartigen Vorgänge lassen sich auch in den Zellen nachweisen. Es zeigt sich, daß einzelne Zellen und Zellgruppen über diese eigenartigen Stoffe, die Fermente genannt werden, verfügen. Diese Fermente haben zum Teil dieselbe Wirkung wie diejenigen, die mit den Sekreten in den Darmkanal entleert werden, zum Teil sind es auch Fermente, die keine Spaltung unter Wasseraufnahme zeigen. In der letzten Zeit hat man auch Fermente nachgewiesen, die sowohl an Oxydations- wie an Reduktionsvorgängen beteiligt sind; vor allem aber sind Synthesen auf Fermente zurückgeführt worden. Die Fermente treten überall da hervor, wo Lebensvorgänge sich abspielen und sind im Pflanzenreich ebenso verbreitet wie im Tierreich. Die zuerst beobachtete Wirkung von Fermenten war die alkoholische Gärung. Das eingehende Studium von Wesen und Wirkung der Fermente, wie es besonders von *Abderhalden* und *Oppenheim* getrieben worden ist, hat viel Neues auf dem Gebiete der Fermentforschung gebracht. So zeigte es sich, daß für jede Gruppe von Nahrungsstoffen besondere Fermente tätig sind. Eiweiß z. B. wird von anderen Fermenten gespalten als Fett und Kohlenhydrate. Das tiefere Eindringen in das Studium der Fermente zeigte, daß sie unter verschiedenen Formen auftreten können. Es gibt eine Form, wo das Ferment zwar vorhanden, aber nicht wirksam ist: Proferment oder Zymogenform. Die Profermente brauchen, um in die aktive Form übergeführt zu werden, Stoffe, die sozusagen einen gewissen Reiz auf sie ausüben, und das sind die Kineasen. Wie diese Stoffe im einzelnen wirken, ist noch nicht ganz aufgeklärt. Über die Kineasen des Verdauungskanals ist bekannt, daß die Pepsin- und Labfermentzymogene durch die Salzsäure, das Trypsinzymogen durch die Enterokinease des Darm-

saftes und Calciumionen, und das Lipasezymogen durch die Gallensäuren in aktives Ferment überführt werden. Die Bedingungen, unter denen die Fermente wirken können, sind für die verschiedenen Fermente verschieden. So wird z. B. die Diastase im Magen aufgehoben, wenn der Chymus sauer reagiert, ebenso die Wirksamkeit des Pepsins in alkalischer Lösung. Außerdem reagieren die Fermente auf Wärme verschieden. Diese Umstände hat *Wilstätter* sich zunutze gemacht, indem er versuchte, die einzelnen Fermente durch die höchste Temperatur, unter welcher sie noch wirksam waren, voneinander zu trennen. Es zeigte sich dabei, daß die Temperatur, unter welcher ein Ferment seine größte Energie entfaltet, die Wirkung eines anderen hemmt oder aufhebt. Durch diese schwierigen und mühsamen Versuche *Wilstätters* und *Tigerstedts* ist uns ein weiterer Blick in das Werden und Wirken der Fermente gegeben.

Den Fermenten kommt die Fähigkeit zu, auf chemische und physikalische Vorgänge einzuwirken und sie zu beschleunigen. Sie werden durch die Tätigkeit der Zellen gebildet und wirken, wenn sie einmal gebildet sind, ohne Mitwirkung der Zelle. Die besten Bedingungen für die Wirksamkeit der allermeisten Fermente bieten nach *Tigerstedt* Temperaturen zwischen 37 und 47°. Deshalb kann man sich auch nicht wundern, daß die Körperkräfte bei den meisten Fieber- und Konsumptionskrankheiten ziemlich schnell abnehmen; denn hier müssen die Fermente eine Mehrarbeit leisten und die Korrelation der Fermente zueinander wird gestört. Da man nun überall im menschlichen Körper Fermente fand, konnte man sich auch nicht über das Vorkommen von Fermenten im Harn wundern. Nach der Entdeckung der Harnfermente war man sich lange über die Herkunft derselben nicht einig. Es wurde angenommen, daß es sich um Reste der Fermente handelte, die man als Sekrete der Verdauungsdrüsen angesehen hatte. Nach dieser Anschauung ging ein Teil der Fermente mit dem Kot verloren, ein anderer wurde mit dem Chymus im Körper aufgenommen und mit dem Harn ausgeschieden. Die Fermentwirkung durch Autolyse machte es aber wahrscheinlicher, daß die Harnfermente auch aus anderen Organen stammen konnten. Wollen wir nun aus der Anwesenheit resp. der gesteigerten Menge der Fermente überhaupt und des Pepsins im besonderen irgendwelche Schlüsse ziehen, so ist es zu diesem Zweck natürlich nötig, uns zuerst klar zu werden über die Bedeutung der Fermente im Harn. Es ist zuerst die Frage nach der Herkunft der Fermente, sowie nach den Beziehungen zwischen den Verdauungs- und Harnfermenten zu behandeln. Die grundlegenden Arbeiten von *Grützner* haben bewiesen, daß die Fermente der Verdauungsdrüsen nichts mit denen bei der Autolyse zu tun haben. Die Herkunft der Harnfermente konnte also in denjenigen der Verdauungsdrüsen und in den autolytischen Fermenten gesucht

werden. Durch die Experimente, die *Matthes* am magenlosen Hund vornahm, ist es festgestellt, daß das peptische Ferment des Harns tatsächlich aus den Verdauungsdrüsen des Magens resorbiert wird und nichts mit autolytischen Fermenten zu tun hat. Einen weiteren Beweis für die Identität von Magen- und Harnpepsin brachte *Grober* durch den Nachweis bei, daß beide Fermente bei der gleichen Temperatur unwirksam werden. Die weiteren Arbeiten von *Grützner* und seinen Schülern *Sahli*, *Gehrig* und *Hoffmann* stellten fest, daß der Morgenharn am stärksten reagierte, während der am Nachmittage ausgeschiedene Harn eine schwächere verdauende Kraft hatte. Diesen auffallenden Unterschied führten sie auf die Aufnahme der Hauptmahlzeit zurück; denn danach steigt die alkalische Reaktion des Harns und macht das Pepsin unwirksam, was mit den Befunden von *Abderhalden* und *Tigerstedt* übereinstimmt. Im Hungerzustand, also in einem Stadium, wo sehr wenig Fermente im Harn vorhanden sein müßten, fanden *Grützner* und seine Schüler, daß die durch den Harn ausgeschiedene Fermentmenge gerade am größten war. Diese Ergebnisse, die am Tier gewonnen wurden, sind später in der Klinik von *Grober* an einem Kranken mit chronischem Magengeschwür bestätigt worden. Der Patient bekam zuerst nur Wasser und 3 Nährklistiere täglich. Von da ab stieg die Fermentmenge und erreichte am 4. Tage ihr Maximum. Durch die spätere Ernährung per os sank die Fermentmenge wieder auf den Anfangswert zurück. *Ellinger* und *Scholz* wollen auch Pepsinogen im Harn gefunden haben, was die Grütznersche Lehre von der Rückresorption der Fermente aus der Magenschleimhaut stützt. Aus den Versuchen der oben genannten Forscher geht hervor, daß das Propepsin widerstandsfähiger gegen Alkalien ist als das Pepsin. Sie kamen zu dem Schluß, daß die normal vorkommenden Schwankungen der Harnreaktion ohne nennenswerten Einfluß auf die Fermentausscheidung sind, und daß das Harnpepsin zum großen Teil in Form von Pepsinogen ausgeschieden wird. Intravenös eingespritzt, werden Pepsinogen und Pepsin unverändert durch den Harn wieder ausgeschieden; ebenso bewirkt die subcutane Einverleibung von Pepsinogen und Pepsin keine Fermentvermehrung im Harn. Daraus kann man den Schluß ziehen, daß das peptische Ferment des Harns von dem aus der Magenschleimhaut im Blut rückresorbierten Propepsin stammt, was wieder für die Grütznersche Theorie spricht. Durch die Untersuchungen *Grützners* am Hunde ist man zu der Anschauung gekommen, daß die Brunnerschen Drüsen pepsinbereitende Organe sind und sich dem Pylorus gleich verhalten. Sie wurden deshalb von *Grützner* ein „Pylorus secundarius" genannt. In einer eingehenden Arbeit von *Grober* wurde das Schicksal der eiweißlösenden Fermente im Darmkanal an 6 Versuchstieren während der Verdauung und im Hunger untersucht. Er ging in der Weise vor, daß er abschnittweise den ganzen Darmkanal

auf Pepsin und Trypsin untersuchte. Die Pfortadergefäße wurden gleichseitig darauf geprüft, ob sie Ferment aus dem Darm resorbierten. Durch seine Experimente hat er gezeigt, daß die Fermente, die in den Darm sezerniert, nicht resorbiert werden, sondern im Darm zugrunde gehen, und daß die Harnfermente aus den Drüsen selbst resorbiert werden. In neuester Zeit ist das Studium der Harnfermente von *Wilenko* wieder aufgenommen worden. Durch seine Untersuchungen ist er zu dem Schluß gekommen, daß es zwei Wege gibt, auf welchen das in der Magenschleimhaut gebildete Pepsin den Magen verläßt, nämlich einerseits den Weg ins Magencavum, andererseits geht das Pepsin in die Blut- und Lymphbahn über. Was den Übertritt in die Blutbahn anbelangt, war er der Meinung, daß das im Harn erscheinende Pepsin bzw. Pepsinogen direkt aus den tätigen Zellen in die Säfte übertritt. Durch einen Selbstversuch hat er gezeigt, daß das auch der Fall sein muß. Den Versuch führte er in der Weise aus, daß er Pepsinum germanicum und Acidol in einer Menge, welche etwa 84 ccm normalen Magensaftes entsprach, zu sich nahm, ohne daß eine Vermehrung des Harnpepsins nachzuweisen war. Seine Versuche haben noch ein weiteres Ergebnis geliefert, nämlich daß sie das Vorhandensein von Zuständen aufzudecken imstande sind, wo kein Pepsin bzw. Pepsinogen in den Magen, wohl aber in den Urin ausgeschieden wird. Nach dieser Entdeckung vermutete er, daß die vergleichende Betrachtung zwischen Magen- und Harnpepsin von differentialdiagnostischer Bedeutung sein könnte insofern, als man daraus schließen könnte, daß die Magenschleimhaut zwar die Fähigkeit verloren hat, wirksames Pepsin ins Magencavum zu sezernieren, aber doch Pepsin produziert, das in die Gewebssäfte übergeht. Nach *Wilenko* muß man annehmen, daß der völlige Untergang größerer Strecken Magenschleimhaut, wie man ihn bei Carcinoma planum ventriculi oder bei Achylia gastrica completa beobachten kann, zur Pepsinverminderung sowohl im Mageninhalt als auch im Harn führt. Wie man sehen kann, ist seine Anschauung über die Herkunft des Pepsins im Harn fast dieselbe wie diejenige von *Grützner* und seinen Schülern. Die Anschauung von *Wilenko* wird heutzutage auch von den meisten Autoren als die richtige aufgefaßt. — Ganz anders dagegen verhält es sich mit dem Vorhandensein der Fermente im Harn. So meinen *Fuld* und *Hirayama*, daß die Fermente (Pepsin und Labferment) unter normalen Umständen als Zymogene im Harn vorhanden sind. Dieselbe Meinung vertreten auch *Grützner* und *Sahli*. *Fuld* und *Hirayama* kamen durch ihre Versuche zu dem Schluß, daß der Profermentgehalt des verdünnten, nach den Mahlzeiten gelassenen Urins am stärksten ist; wenn nun der nüchtern ausgeschiedene Harn ihn scheinbar übertrifft, so führen sie dies auf die hohe Konzentration des Harns zurück. *Ellinger* und *Scholz* fanden sowohl Proferment als Ferment im Harn auch unter nor-

malen Verhältnissen. Sie untersuchten sowohl alkalische als saure Harne auf ihren Fermentgehalt und kamen, wie früher erwähnt, zu dem Schluß, daß die Reaktion des Harnes keine oder nur geringe Bedeutung für den Fermentgehalt hat. Da ihre Untersuchungen bei Menschen und Tieren umfangreicher und exakter sind als diejenigen anderer Autoren, kann man wohl annehmen, daß ihre Befunde der Wahrheit am nächsten kommen.

Eine ganz andere Methode benutzte *Gehrig* zu seinen Untersuchungen auf Proferment und Ferment. Er ließ den Harn längere Zeit stehen und untersuchte ihn dann schichtweise auf Proferment und Ferment; denn bekanntlich kommt ja der Luft ein umwandelnder Einfluß auf die Fermente zu. Er konnte dabei niemals eine Zunahme der oberen Schichten des Urins an Ferment feststellen.

*Wilenko* benutzte zu seinen Untersuchungen immer die 24stündige Harnmenge und konnte Fälle feststellen, wo geringe Pepsinmengen im Harn und Mageninhalt vorhanden waren, wie Fälle, wo das Harnpepsin im Gegensatz zum Magenpepsin sogar überraschend hohe Werte zeigte. Hier konnte er zwei Gruppen unterscheiden: Fälle, wo ein Parallelgehen der Pepsinwerte im Magen und Harn zum Ausdruck kam, und Fälle, wo bei großen Magenpepsinmengen nur wenig Harnpepsin zu finden war. So konnte er bei Achylia gastrica Fälle feststellen, wo die Pepsinmengen im Harn und Mageninhalt sehr gering waren, wie Fälle, wo das Harnpepsin im Gegensatz zum Magenpepsin überraschend hohe Werte zeigte. *Fuld* und *Hirayama* berichten über ähnliche Resultate. Sie fanden regelmäßig Harnpepsin bei Achylia gastrica. Was das Magencarcinom betrifft, so sind sie der Meinung, daß das Vorhandensein von Harnpepsin, wenn auch nicht durchaus sicher, gegen die Diagnose Magencarcinom spricht. Nach denselben Autoren soll bei Magencarcinom das Fehlen des Harnpepsins regelmäßig sein. *Ellinger* und *Scholz* untersuchten in 23 sicheren Fällen Achylieharn auf Pepsin und bekamen regelmäßig ein völliges Fehlen des Harnpepsins morgens und mittags. Bezüglich des Magencarcinoms unterscheiden sie drei verschiedene Klassen: 1. Kein Pepsin im Magensaft, Pepsin im Harn; 2. kein Pepsin im Magensaft, kein Pepsin im Harn; 3. Pepsin im Magensaft und Pepsin im Harn. Daraus schließen sie, daß reduziertes oder fehlendes Magenpepsin mit reichlichem Harnpepsin für Magencarcinom spricht. *Takeda* hat 6 Fälle von unkomplizierter Apepsie und 9 von Carcinoma ventriculi untersucht. Er ging in der Weise vor, daß er stets eine Probe des gesamten Tagesurins vornahm. Er wandte zu seinen Untersuchungen zuerst die Ricinmethode, später die Edestinprobe an und kommt betreffs der Achylie zu denselben Resultaten wie *Wilenko*, *Fuld* und *Hirayama*. So war Pepsin regelmäßig im Harn vorhanden, zeitweise sogar ziemlich hohe Werte. In den 9 Fällen von Carcinom konnte er einen deutlichen

Unterschied in den Harnpepsinmengen der einzelnen Fälle feststellen. In 2 Fällen von Pyloruscarcinom und in 1 Fall von sehr ausgebreitetem Korpuscarcinom fehlte das Pepsin völlig im Harn. In 2 anderen Fällen von Pyloruscarcinom war der Pepsingehalt im Urin sehr gering. In den übrigen 4 Fällen von Kardia- und Funduscarcinom war Pepsin im Urin immer nachweisbar, obwohl die Werte quantitativ beträchtlich schwankten. Das Harnpepsin scheint, nach seinen Beobachtungen, in einer gewissen Beziehung zur Ausdehnung des carcinomatösen Prozesses zu stehen. Danach kommt das völlige Fehlen des Harnpepsins nur bei sehr großer Ausdehnung des carcinomatösen Prozesses vor. Das Fehlen des Harnpepsins würde also ceteris paribus eher für Carcinom als für Apepsie sprechen. *Bieling* wandte zu seinen Untersuchungen das Ricinverfahren von *Ellinger* und *Scholz* in der für den Harn angegebenen Modifikation an. Er arbeitete mit dem gemischten Tagesurin; wo das wegen Inkontinenz der Patienten nicht möglich war, stellte er eine Mischung aus Harnen der verschiedenen Tageszeiten her. Er kam, was die Achyliefälle betrifft, zu denselben Resultaten wie *Wilenko*, *Fuld* und *Hirayama*. Bei Magencarcinom dagegen fand er, neben Fällen mit normalem Harnpepsin, auch solche, wo der Urin ganz fermentfrei war. Hier stimmen seine Resultate mit denjenigen von *Takeda* überein. Über die quantitativen Verhältnisse der Diastase im Urin sind in ausgedehntem Maße Untersuchungen von *Grützner* und seinen Schülern *Leo*, *Gehrig*, *Hoffmann* und *Holovtschiner* angestellt worden. Sie konnten ein diastatisches Ferment im Harn feststellen und bemerkten, daß gewisse Schwankungen bestanden. Beim gesunden Menschen wurde gefunden, daß der Nachmittagsharn 4—5 Stunden nach dem Mittagessen am meisten Diastase enthielt, dann folgte der Morgenharn, und am wenigsten enthielt der kurz nach der Mahlzeit abgesonderte Harn. Allerdings zeigte es sich, daß dies letztere nicht immer der Fall war. *Leo* konnte nachweisen, daß sehr oft der Vormittagsharn fermentreicher war als der Nachmittagsurin. Ab und zu fand er im Nachmittagsharn von Gesunden keine Spur von diastatischem Ferment. Bei Diabetes mellitus fand er, daß die Harndiastaseausscheidung erheblich vermehrt war. Die von *Gehrig* über das diastatische Ferment angestellten Versuche zeigen, daß dieses Ferment im Gegensatz zum peptischen gleich nach dem Essen ein Ansteigen aufweist, und zwar in folgender Weise: da, wo das Pepsin sein Maximum erreichte, hatte das diastatische Ferment ein Minimum, und umgekehrt. Er fand im Hungerzustand die Fermente in reichlicheren Mengen sowohl beim Menschen als beim Hunde vorhanden. *Holovtschiner* untersuchte den zu verschiedenen Tageszeiten gelassenen Urin von Gesunden auf Diastase. An seine Versuche schloß sich immer die Kontrollprobe mit gekochtem Urin. Um das diastatische Ferment nachzuweisen, benutzte er eine 1proz. Stärkelösung. Dabei konnte er beobachten, daß

das Ferment bei einer Temperatur von 50—60° zerstört wurde und seine spezifischen Eigenschaften verlor. Im Gegensatz zu den Befunden von *Grützner* und seinen Schülern und nur teilweise mit *Leo* übereinstimmend, fand er, daß der nüchtern gelassene Morgenurin keine Blaufärbung bei der Jodreaktion zeigte. Die Stärke war also gänzlich in Dextrin übergegangen, was durch eine der Zuckerproben nachzuweisen war. Dieselbe Reaktion ergab der um 2 Uhr gelassene Harn. In den Harnen von 10—12 Uhr vormittags tritt die violettblaue Färbung bei der Jodreaktion mehr hervor, und von diesen wieder hat der um 10 Uhr gelassene die stärkste Färbung. Nach *Holovtschiners* Ansicht unterliegt das diastatische Ferment großen Schwankungen und ist von der Nahrungszufuhr abhängig, und zwar sinkt unmittelbar nach einer Mahlzeit der Fermentgehalt im Harn, ist aber 4—6 Stunden nach dem Essen vermehrt im Urin vorzufinden. Am reichlichsten fand er das diastatische Ferment in denjenigen Harnportionen, welche das höchste spezifische Gewicht hatten. In den Harnen von Personen, die an Magen-Darmkatarrh litten, fand er, daß das Ferment mit der Zunahme des spezifischen Gewichts zwar steigt, aber das Minimum nicht auf die der Nahrungsaufnahme folgenden Stunden fällt, sondern stets später. Auch in pathologischen Harnen konnte er diastatisches Ferment nachweisen und fand, daß dieses im Nachmittagsharn am stärksten vorhanden war. Ein dauerndes Fehlen des diastatischen Fermentes konnte er bei keiner Krankheit feststellen. Bei Personen, die an Obstipation litten, fand er eine auffällige Abnahme des Fermentgehaltes. Eine Vermehrung des Fermentgehaltes konnte auch er immer bei Diabetes mellitus feststellen. Um zu beweisen, daß das diastatische Ferment tatsächlich erhöht war, machte er einen Kontrollversuch. Er stellte sich nämlich vor, daß das Fibrin in ähnlicher Weise, wie Tierkohle es tut, sich mit Traubenzucker aus dem diabetischen Harn beladen könnte, um diesen bei der Brütung wieder abzugeben. Ein Kontrollversuch mit einer künstlich hergestellten Zuckerlösung sowie die Verdünnung des im diabetischen Harne gelegenen Fibrins mit Aqua dest. zeigten, daß diese Annahme irrig war. Weiter konnte er feststellen, daß die Vermehrung des diastatischen Fermentes nicht immer mit der im Harn vorhandenen Zuckermenge parallel geht. *Breusing* benutzte ebenfalls zu seinen Untersuchungen auf Diastase eine 1 proz. Stärkelösung. Die verschiedensten Krankheiten wurden auf diastatisches Ferment untersucht. In allen Fällen konnte er Diastase nachweisen, bei Diabetes mellitus sogar in vermehrter Menge. In normalen Harnen konnte *Bendersky* immer ein amylolytisches Ferment nachweisen. Auch in pathologischen Harnen hat er nie das diastatische Ferment vermissen können und meint deshalb, daß in pathologischen Harnen, wo das diastatische Ferment fehlt, dies eine gewisse diagnostische Bedeutung hat. Auf die Vermehrung oder Verminderung

des Fermentgehaltes im Urin meint er keinen diagnostischen Wert legen zu sollen. So konnte er sowohl in 2 Fällen von Ikterus, als in 1 Falle von Typhus und Nephritis eine Verminderung der Fermentmenge im Harn feststellen. In 2 Fällen von Diabetes mellitus war eine bedeutende Vermehrung des Fermentgehaltes zu finden. Er hält das amylolytische Ferment im Harn für verbrauchtes Speichel- bzw. pankreatisches Diastaseferment und nennt es Uroptyalin. Nach *Benderskys* Meinung kann eine größere bzw. stärkere Wirkung des Uroptyalins nach zwei Richtungen hin gedeutet werden. Entweder kann eine vermehrte Menge von Uroptyalin vorhanden sein oder es kann als ein wenig verbrauchtes Ptyalin vorkommen und infolgedessen eine stärkere Wirkung entfalten. In neuester Zeit ist die Diastaseuntersuchung im Harn von *Wohlgemuth* wieder aufgenommen und durch seine Methode erheblich verfeinert worden, so daß man heutzutage imstande ist, ziemlich geringe Fermentschwankungen festzustellen. Er konnte auch nachweisen, daß die Reaktion des Harnes ohne wesentlichen Einfluß auf den Ausfall der Untersuchung war. Bezüglich der Diastaseausscheidung beim männlichen und weiblichen Geschlecht fand er, daß das männliche Geschlecht mehr Diastase im Urin ausscheidet als das weibliche. Was die Tagesschwankungen der Diastase im Harn betrifft, so kam *Wohlgemuth* zu einem etwas anderen Resultat als die früheren Autoren. Seine Versuche ergaben, daß im nüchternen Zustand der Harn am meisten diastatisches Ferment enthält, daß dasselbe nach den Hauptmahlzeiten sinkt und 3—4 Stunden später am geringsten ist, um dann wieder anzusteigen. Diese Ergebnisse sind durch mehrfache exakt ausgeführte Versuche festgestellt worden. Beim Kaninchen waren die Unterschiede nicht so deutlich vorhanden, was *Wohlgemuth* darauf zurückführt, daß der Kaninchenmagen innerhalb 24 Stunden nie ganz leer ist; ließ er aber die Tiere längere Zeit hungern, so wurden die Schwankungen deutlicher. Die Befunde *Leos* bei Diabetes mellitus konnte er nicht bestätigen, denn hier fand er gerade den diastatischen Fermentgehalt verringert. Bei einer Patientin von etwa 40 Jahren, wo der Ductus pancreaticus verstopft und die bekannten Fettstühle mit reichlicher Durchsetzung mit Muskelfasern vorhanden waren, fand er im Anfang der Krankheit enorm hohe Diastasewerte, die später zur Norm zurückgingen. Seiner Meinung nach kann eine solche Krankheit nur dann diagnostiziert werden, wenn man die Patienten in einem frühen Stadium zur Untersuchung bekommt. Weiter konnte er beim Hunde beobachten, daß nach Unterbindung des Ductus choledochus erst 6—8 Tage, bisweilen auch erst 14 Tage nachher größere Diastasemengen im Harn auftraten; diese merkwürdige Erscheinung hat *Wohlgemuth* auf eine sekundäre Verstopfung der naheliegenden Pankreasgänge zurückgeführt und dies durch Experimente bestätigt gefunden. Als am geeignetsten für solche Untersuchungen

empfiehlt er diejenige Portion, die morgens nüchtern nach dem Nachturin entleert wird. Unter normalen Verhältnissen überschreitet — nach *Wohlgemuth* — der Diastasewert im Urin des Menschen niemals $D\frac{38^0}{24\text{ St.}} = 156$. Eine Erhöhung der Diastasewerte bekam er auch, wenn er einen Teil des Pankreas durch eine Ligatur vom übrigen Organ abschnürte. Ergibt die mehrfache Untersuchung einen erhöhten Diastasewert im Harn, so ist nach *Wohlgemuth* mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß einige Ausführungsgänge verschlossen sind. In einem Falle, wo durch einen Tumor der Ductus choledochus des Pankreas verlegt war und eine Verbindung zwischen Gallenblase und Darm bestand, wurden $D\frac{38^0}{24\text{ St.}} = 625$ und 1250 gefunden. Bei den späteren Untersuchungen fand er Diastasewerte, die etwa der Norm entsprachen. Bei einem anderen Patienten, wo ebenfalls ein Abschluß des Pankreassekretes vom Darm festgestellt war, fand sich eine Diastasemenge von $D\frac{38^0}{24\text{ St.}} = 625$. *Wynhausen* fand im Harn eines Patienten 200 und 300 Diastaseeinheiten. Bei der Sektion fand sich ein großes Carcinom im Kopfe des Pankreas. In einem anderen Falle von Carcinom im Pankreaskopf, das durch die Operation bestätigt wurde, beobachtete er 200 Diastaseeinheiten. In Übereinstimmung mit *Wohlgemuth* fand auch *Wynhausen* die Diastasemenge bei Diabetes mellitus verringert. Er kommt zu dem Schluß, daß ein schwerer Diabetes mellitus vorliegt, wenn weniger als 30 Diastaseeinheiten ausgeschieden werden. Bei einer Ausscheidung von 50 Diastaseeinheiten und darüber ist nach *Wynhausen* die Prognose gut, der Fall leicht. *Wohlgemuth* fand bei der Nephritis des Menschen und bei der experimentellen Kaninchennephritis den Diastasegehalt des Harns herabgesetzt, freilich nicht immer. Ist z. B. der ausgeschiedene Harn mit Blut, das viel Diastase enthält, vermischt, so kann das steigernd auf die Diastasewerte wirken. Auf diesen Befunden baute er seine Funktionsprüfung der Nieren auf, um festzustellen, welche der beiden Nieren erkrankt ist. Er ging in folgender Weise vor: Mittels des Ureterenkatheters wurde der Harn beider Nieren getrennt aufgefangen und auf diastatisches Ferment untersucht. Sind beide Nieren gesund, so gibt der Urin beider Seiten die gleichen Diastasewerte. Erkrankt eine Niere, so enthält der Harn dieser Niere weniger Diastase als der der gesunden. Mit zunehmender Besserung der Niere steigt auch der Diastasegehalt. Bei einem Kaninchen, das wenig diastatisches Ferment im Harn hatte, fand *Rosenberg* bei Unterbindung der beiden Ausführungsgänge der Parotis eine erhebliche Vermehrung des diastatischen Ferments, was übrigens sehr bemerkenswert ist, da die Fermentmengen, die in die Körpersäfte gelangen, sehr gering sind im Verhältnis zu denen, die beim Kauakt in Magen und Darm sezerniert werden. Derselbe Be-

fund wurde bei einem Studenten festgestellt, der durch eine Schädigung des Ausführungsganges der Parotis auch eine erhebliche Steigerung des diastatischen Fermentes im Harn hatte. Auch *Rosenberg* konnte bei Diabetes mellitus regelmäßig eine Vermehrung des diastatischen Fermentes feststellen. Die noch nicht ganz entschiedene Frage, ob Pepsin und Labferment identisch sind oder nicht, ist wohl einer der Gründe, warum das Labferment so wenig Interesse gefunden hat, und infolgedessen sind auch die Untersuchungen über das Labferment im Harn ziemlich mangelhaft. Diejenigen Autoren, die sich die Mühe gegeben haben, das Ferment im Harn zu untersuchen, sind zu wenig übereinstimmenden Resultaten gekommen. So hat *Grützner* auch beim gesunden Menschen Labferment im Harn nachweisen können, allerdings in geringen Mengen. *Fuld* und *Hirayama* kamen zu dem Ergebnis, daß kein Labferment im Harn vorhanden ist, höchstens dessen Vorstufe, das Labzymogen. Bei den Untersuchungen der Harne auf Zymogene fanden sie, daß das Labzymogen und das Zymogen des Pepsins immer dieselben Resultate ergaben und zogen daraus den Schluß, daß die beiden Zymogene identisch seien. Nach der von ihnen angegebenen Methode wurde eine ganze Reihe Harne auf Labferment untersucht, ohne daß es gelang, in irgendeinem der Urine Labferment nachzuweisen. Injizierten sie dagegen Hunden 20—30 ccm reinen Hundemagensaftes in die Bauchhöhle, so enthielt der Urin solcher Hunde nach der Injektion deutlich nachweisbares aktives Labferment, welches vorher fehlte und auch nicht mit Salzsäureinjektionen zu erzielen war; allerdings war das Erscheinen des Labfermentes erst mehrere Stunden nach der Injektion zu beobachten. *Takeda* konnte in allen Fällen von Apepsia gastrica eine Labwirkung feststellen, wenn diese auch nicht immer konstant war und in den einzelnen Fällen nicht dieselbe Höhe erreichte. Ein Parallelgehen mit der Pepsinmenge im Harn konnte er nicht feststellen, d. h. auch bei Anwesenheit von wenig Pepsin im Urin war mitunter eine starke Labwirkung zu beobachten. Andererseits gab es Fälle mit hohem Pepsingehalt des Harns, wo die Labwirkung gelegentlich geringer war als im Harn mit wenig Pepsin. Im allgemeinen aber war die Labwirkung am stärksten im Urin mit viel Pepsinferment. Bei Carcinoma ventriculi fand er keine Labwirkung im Harn in den Fällen, wo Pepsin fehlte. In anderen Fällen fand sich zumeist, aber nicht immer, eine Labwirkung, welche mit der Pepsinwirkung nicht parallel ging. Es fanden sich aber viel mehr Fälle, in welchen auch bei vorhandenen größeren Pepsinmengen die Labwirkung nur gering war. Einige Male konnte *Takeda* zeigen, daß die Labwirkung im Harn von Carcinomkranken geringer war, als diejenige bei Patienten mit Apepsia gastrica. In einem Falle fand er mit dem Fehlen des Harnpepsins ein regelmäßiges Fehlen der Labwirkung im Harn; auch in geringen Mengen von Urin war das Lab-

ferment nicht nachweisbar. Aus seinen Versuchen zieht er den Schluß, daß man die Anwesenheit des Harnpepsins bei einer positiven Labwirkung voraussetzen muß. *Holovtschiner* fand bei seinen Untersuchungen über Labferment im Harn, daß der um 8 Uhr morgens gelassene Urin die Milch innerhalb einer halben Stunde zur Gerinnung brachte; bei dem um 5 Uhr nachmittags gelassenen Harn aber dauerte es 40 Min., bis die Milch koagulierte. In dem um 11 Uhr vormittags gelassenen Urin trat die Gerinnung erst nach $^3/_4$ Stunden ein und in dem von 2 Uhr nachmittags erst nach mehreren Stunden. Im gekochten Harn war nie eine Gerinnung festzustellen. Als Resultat seiner Versuche ergab sich, daß der normale Urin imstande ist, frische, nicht gekochte Milch zu koagulieren, und diese Eigenschaft führte er auf das Labferment zurück. Er konnte aber keine Gesetzmäßigkeit für das Ferment feststellen. Im Harn 4—6 Stunden nach der Nahrungsaufnahme fand er das Labferment am reichlichsten vorhanden; in derjenigen Harnportion aber, die 1 bis 2 Stunden nach dem Essen gelassen wurde, war die Fermentwirkung am geringsten. Auch in pathologischen Harnen konnte er Labferment nachweisen, aber auch hier war die Unregelmäßigkeit in der Ausscheidung zu groß, um irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Im Gegensatz dazu konnte *Helves* eine gewisse Regelmäßigkeit des Labfermentes feststellen. Er beobachtete, daß die Milch im Harn von 12 oder 1 Uhr mittags am schnellsten koaguliert wurde, dann folgte der Urin von 7—8 Uhr morgens, und am längsten dauerte die Gerinnung im Harn von 6 Uhr abends. Fast nie konnte er eine Gerinnung im Nachmittagsharn feststellen, was mit den Befunden von *Holovtschiner* übereinstimmt; doch konnte er einige Abweichungen beobachten, was darauf zurückzuführen war, daß er die Milch mit Salzsäure versetzte und dann erst den Harn eingoß. Über die Tatsache dieser Erscheinung konnte ich mich durch meine Untersuchungen überzeugen, indem dann die Gerinnung erst viel später oder gar nicht eintrat. Nach den Untersuchungen von *Helves* wird das Labferment durch Alkalien leichter gestört als das Pepsin und kommt infolgedessen nur in geringen Mengen im Harn vor. Er konnte in fast allen seinen Fällen Labferment nachweisen, aber zu einer diagnostischen Verwertung des Fermentes konnte er nicht kommen. *Boas* wandte auch zu seinen Versuchen die von *Helves* angegebene Methode zum Nachweis des Labfermentes an und konnte nur die Ergebnisse von *Helves* bestätigen. Im Harn finden sich nur Spuren von Trypsin. Auch hier müssen wir auf die Versuche von *Grützner* zurückkommen. Er beobachtete bei Unterbindung des Ductus pancreaticus ein reichliches Auftreten von Trypsin im Harn, ebenso nach längerem Hungern. Setzen wir eine ähnliche Resorption hier wie beim Pepsin voraus, was wohl anzunehmen ist, so können wir uns mit *Grützner*, *Matthes*, *Grober* und den meisten Untersuchern den scheinbaren Widerspruch am besten so

erklären, daß ebenso, wie beim Pepsin im Hunger mehr Ferment im Harn ausgeschieden wird, wir hier analog infolge der Unterbindung des Ausführungsganges des Pankreas in die Drüsenzellen eine Stauung von Ferment resp. Proferment haben, das vom Blute aufgenommen und in den Nieren an den Harn abgegeben wird. Eine solche Resorption wird von vielen Autoren nicht anerkannt, die ihrerseits meinen, daß die Fermente vom Chymus aus mit anderen Stoffen resorbiert werden und auf diese Weise ins Blut übergehen und durch die Nieren ausgeschieden werden. Um die gesteigerte Ausscheidung während des Hungers zu erklären, helfen sie sich mit der Annahme, daß im Hunger zwar eine geringere Menge von Ferment in den Darm sezerniert, aber infolge des Fehlens anderen Inhalts diese um so kräftiger resorbiert werde. *Gehrig* und *Sahli* konnten regelmäßig Trypsin im Harn nachweisen. Diese Befunde wurden durch eine gründliche Kritik von *Leo* widerlegt. *Hoffmann* kam durch seine Arbeiten zu dem Ergebnis, daß Trypsin im normalen Harn niemals vorkommt, fand aber nach Unterbindung des Ductus pancreaticus bei einem Kaninchen reichliche Mengen von Trypsin im Harn. Die späteren Befunde in der Literatur stimmen fast alle darin überein, daß Trypsin im Harn nicht vorhanden ist.

In neuester Zeit hat *Brodski* Untersuchungen über das Trypsin vorgenommen und konnte es auch im Urin nachweisen. Bei Nephritis konnte er eine Abnahme des tryptischen Wertes feststellen. Diese widersprechenden Resultate liegen zum Teil an einer für den Harn nicht völlig einwandfreien Untersuchungsmethode und zum Teil an dem Trypsin selbst; denn es ist nur in kleinen Mengen vorhanden und soll außerdem mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang stehen. Trotzdem einige Autoren, wie *Leo* und *Hoffmann*, keinen diagnostischen Wert auf die Resultate bei der Untersuchung der Urinfermente legen, so meinen andere doch, charakteristische Zeichen für die Fermente in normalen und pathologischen Urinen gefunden zu haben. Was den Trypsingehalt in pathologischen Urinen anbelangt, so ist darüber bei den früheren Autoren sehr wenig zu finden. Die meisten haben im normalen Harn kein Trypsin gefunden, und deshalb haben sie keinen Wert darauf gelegt, pathologische Harne zu untersuchen. Je mehr die Untersuchungsmethoden verfeinert wurden, desto mehr stellte sich heraus, daß Trypsin auch im normalen Urin vorhanden ist. Bei den späteren Autoren finden wir stets die Angabe über Trypsinbefunde zwar in kleinen Mengen, aber doch nachweisbar. *Bendersky* fand, daß das in alkalischer Lösung vorhandene Trypsin nicht immer durch längeres Kochen zerstört wird und konnte es sehr oft in den gekochten Proben nachweisen. Im normalen Harn konnte er immer Trypsin in schwankender Menge feststellen. In zwei Fällen von Ikterus und in einem Fall von Morbus Basedowi fand er ein gänzliches Fehlen des Fermentes; ebenfalls vermißte er das Tryp-

sin in einem Falle von Icterus catarrhalis und in einem Falle von Diabetes mellitus. In einem anderen Falle von Diabetes mellitus fand er eine bedeutende Herabsetzung des tryptischen Fermentes. *Bendersky* meint, daß zwei Arten von Trypsin im Harn vorhanden sind und unterscheidet ein Pankreastrypsin und ein Urotrypsin; das letztere soll beim Kochen nicht zerstört werden. *Bamberg* konnte durch seine Methode ein Dezimilligramm Trypsin. purissim. Grübler in Lösung deutlich nachweisen; weiter fand er, daß die gleiche Menge einer 1 proz. Lösung in einem alkalisch gemachten Harn unter sonst gleichen Lösungsbedingungen die genau gleich starke tryptische Wirkung hatte. Durch seine Untersuchungen kommt er zu dem Schluß, daß im Harn normalerweise eine tryptische Wirkung nicht nachweisbar ist mit einer Methode, die imstande ist, in 5 ccm Urin noch 0,05 ccm Trypsinlösung nachzuweisen. Diese Resultate stehen nicht im Einklang mit den Befunden im Säuglingsharn von *Brodski* und *Benfey*, die immer kleine Mengen Trypsin nachweisen konnten, was wohl darauf beruht, daß der Säuglingsharn viel geringere Mengen reduzierender Substanzen enthält als der des erwachsenen Menschen. Weiter fand *Bamberg*, daß bei akuter Pankreatitis oder bei Pankreasnekrose die Resorption dieser Stoffe zur Vergiftung führte und daß größere Mengen von den Resorptionsstoffen im Harn nachzuweisen waren. Seine experimentellen Untersuchungen an 5—7 kg schweren Hunden ergaben, daß er bei Dosen von 0,5 g Trypsin. purissim. Grübler noch keine Spur im Harn nachweisen konnte. Erst nach subcutaner Injektion von 1,0 g Trypsin bekam er eine deutliche Ausscheidung im Urin, die 24 Stunden andauerte. Von der injizierten Menge ließ sich nur die Hälfte im Harn nachweisen. Aus den vorgenommenen Versuchen kann man schließen, daß erst wenn gewaltige Mengen von Trypsin im Körper vorhanden sind, auch Trypsin im Harn erscheint. Das parenteral zugeführte Trypsin wird nach *Bamberg* nicht leichter ausgeschieden als das des Darmes. Dagegen konnte er die Giftigkeit des Trypsins nachweisen, indem er das Pankreas eines Hundes in die Bauchhöhle eines anderen implantierte. Der betreffende Hund ging innerhalb 24 Stunden an den schwersten Vergiftungserscheinungen zugrunde. Im Gegensatz zu *Grützner* fand er bei einem Hunde nach Unterbindung des Hauptpankreasganges kein Trypsin im Harn. Nach seinen Untersuchungen wird klinisch Trypsin nur bei dem akutesten Zugrundegehen des ganzen Pankreas im Harn gefunden. Eine Vermehrung des Antitrypsins konnte er jedesmal nach Trypsininjektionen beobachten, ebenfalls auch nach experimenteller Pankreasautodigestion. Im Urin befindet sich kein durch Kinease aktivierbares Protrypsin. Den Grund, weshalb kein oder nur geringe Mengen Trypsin durch den Harn ausgeschieden werden, fand er in der antitryptischen Kraft des Serums. Diese Kraft, die schnell gesteigert werden kann, genügt,

um größere Mengen von aufgenommenem Trypsin zu neutralisieren. *Döblin* fand bei seinen Untersuchungen, daß der Urin von Carcinomkranken, Phthisikern, Typhuskranken und Pneumonikern eine Erhöhung des antitryptischen Titers zeigte. Es kamen aber auch Abweichungen vor, so daß er keine Regelmäßigkeit des Antitrypsins feststellen konnte. Zahlenmäßig hemmt Urin 1000 mal weniger als Serum, dagegen ist die antitryptische Eigenschaft des Harns sehr resistent gegen Erhitzen. So setzte ein 1stündiges Erhitzen des dialysierten Urins bei 70° den Titer gar nicht herab, ebenso wurde der antitryptische Titer des Harnes durch Behandlung mit Äther nicht gestört. Aus den beiden letzten Eigenschaften des Trypsins kann man den Schluß ziehen, daß die Wirkung nicht auf einem Ferment beruht und nicht mit einem Lipoid zusammenhängt. Viele Autoren sind geneigt, das Antitrypsin zu den kolloidalen Körpern zu rechnen, die sich auch mit Äther extrahieren lassen und hitzebeständig sind.

Je tiefer man in die Geheimnisse der Fermente drang, desto mehr kam man zu der Überzeugung, daß auch Fermente außerhalb des Magendarmkanals zu finden seien. In fast allen normalen Organen, wie auch in krankhaft veränderten Geweben, sind nach dem Tode autolytische Spaltungen beobachtet worden. Diese Spaltungen sind teils hydrolytische, teils oxydative. Danach muß jede Körperzelle Ferment produzieren können oder die autolytischen Fermente müssen aus den Verdauungsdrüsen stammen. Die letzte Ansicht vertritt *Neumeister*. Die erste, von *Salkowsky* aufgestellte Meinung wird jetzt von den meisten Autoren angenommen, da sich gezeigt hat, daß Unterschiede zwischen der autolytischen Eiweiß- und der tryptischen Verdauung bestehen. Unter Autodigestion oder Autolyse fassen wir alle diejenigen Spaltungsvorgänge zusammen, welche auftreten, wenn Organe, die vom lebenden Körper abgetrennt sind, entweder unter aseptischen Kautelen oder zerkleinert unter Wasser mit einem Antisepticum aufbewahrt werden. Die Autolyse beruht nach den neueren Forschungen auf einer intracellulären Fermentwirkung. Ob die Autolyse ein postmortaler Vorgang ist oder ob sie auch während des Lebens stattfindet und beim Abbau des Eiweißes und der Nucleinstoffe tätig ist, wurde noch nicht sicher festgestellt. Jedenfalls weiß man mit Sicherheit, daß die Alkalescenz die Autolyse stört und sogar zum Aufhören bringen kann. Nach *Jacoby* ist die Autodigestion als eine sehr zweckmäßige Einrichtung des Körpers anzusehen. Mit Hilfe fermentativer Umsetzungen baut sie das Zelleiweiß in den Organen in der Weise ab, daß aus geformtem Zellmaterial lösliches, aus nichtdiffusiblen Bestandteilen diffusible und daher leichter aus den Organen zu eliminierende Produkte gebildet werden. Diese autolytischen Vorgänge vollziehen sich nicht nur bei postmortaler Digestion, sondern sollen nach *Jacobys* Untersuchungen auch

im lebenden Organismus vorkommen. Bei der Selbstverdauung der Leber konnte *Salkowski* Leucin, Tyrosin und die aus den Nucleinen stammenden Purinbasen samt den übrigen stickstoffhaltigen Produkten nachweisen. Nach der Ansicht von *Salkowski* und *Jacoby* sollen Peptone bei der Autolyse nicht vorkommen, dagegen bilde sich Ammoniak, Amidstickstoff und verschiedene basische Produkte. Um die Fermentwirkung im allgemeinen und die Trypsinwirkung im besonderen von den proteolytischen Vorgängen zu unterscheiden kann man nach *Jacoby* folgende Unterscheidungsmerkmale angeben:

1. Der Verlauf der autolytischen Spaltung ist ein langsamer, trotzdem tritt die Bildung von Albumosen dabei zurück, während die Bildung von Endprodukten überwiegt;

2. es erfolgt dabei eine Überführung von fest gebundenem Stickstoff in den locker gebundenen, was bei der Trypsinverdauung nicht der Fall ist;

3. das proteolytische Ferment der Leber wirkt auslesend nicht auf alle, sondern nur auf bestimmte Eiweißarten.

Daraus geht hervor, daß die Fermente im Organismus auch verschiedene Funktionen haben. So kommt dem Trypsin die Vorbereitung der Nahrungsstoffe für die Resorption und Assimilation, der Autolyse die abbauende und vorbereitende Wirkung für die Harnstoffbildung zu. Nach *Grober* läßt sich die autolytische Wirkung leicht von der fermentativen unterscheiden. Es zeigt sich nämlich, daß die Fermentverdauung der Oberfläche einer Fibrinflocke gleichmäßig fortschreitend und überall einsetzt, während die autolytische Zersetzung zu einer Zerbröckelung in kleine und kleinste unregelmäßige Stückchen führt. Einen analogen Vorgang kann man beim Sauerwerden der Milch und bei der Labwirkung beobachten. Im ersteren Falle ist die Bröckelung grob und unregelmäßig, während die Wirkung des Labfermentes eine regelmäßigere und feinere Verteilung der Bröckelung zeigt. Um proteolytische Fermente nachzuweisen, bedienten sich *Abderhalden* und *Rona* des Glycyl-l-tyrosins und haben damit verschiedene Versuche angestellt. Sie untersuchten sowohl das Blutserum als den Urin. Im Serum von Carcinomatösen und Kachektischen konnten sie keine Spaltung des Glycyl-l-tyrosins beobachten und auch nicht im normalen Harn. Die Autoren haben dann Versuche an Hunden angestellt und konnten zeigen, daß kurze Zeit nach Einführung von Pankreatin (Rhenania) per os der Urin Glycyl-l-tyrosin spaltete; dagegen kam nach Verabreichung von Pankreaton (Rhenania) keine Spaltung zustande. Die Untersuchungen von *Glikin* und *Loewy* haben im großen und ganzen die Resultate der früheren Autoren bestätigt. Zu ihren Versuchen benutzten sie ausschließlich Hunde und verglichen die autolytische Wirkung auf Leber- und Muskelsubstanz. Sie fanden, daß in der Lebersubstanz der normalen

Organe $^3/_4$ des gesamten Stickstoffs in Lösung gegangen war, in der Muskelsubstanz dagegen weniger als die Hälfte. Bemerkenswert war, daß in einem Falle von Coma diabeticum die autolytische Wirkung vollkommen normal verlief. Bei der Autolyse normaler Leber beträgt nach *Glikin* und *Loewy* der Amidstickstoff ca. 8—10,4% des gelösten Stickstoffs, während der normale Muskel hier größere Schwankungen aufweist, nämlich 8—14,4%. Dagegen ist im Coma diabeticum der Amidstickstoff der autolysierten Leber und des Muskels auffallend niedrig und beträgt nach den oben erwähnten Autoren 6,25% bzw. 5,3% des gelösten Stickstoffs. Auffallend ist, daß *Glikin* und *Loewy* bei Vergiftung der Organe mit Salz- oder Blausäure den Amidstickstoff fast normal fanden, was um so erstaunlicher ist, als Vergiftungen in diesen Organen zu den schwersten Störungen führen. Die Resultate ihrer Arbeiten waren, daß im salzsäure- oder blausäurevergifteten Muskel die Autolyse gehemmt wird, während in der Leber keine Hemmung zu beobachten ist. In neuester Zeit sind die Untersuchungen der proteolytischen Fermente von *Abraham* und *Bittorf* wieder aufgenommen worden. Sie haben versucht, die proteolytischen Fermente für die Diagnose der Grippepneumonie zu verwerten. So konnte *Abraham* erst nach Ablauf des Fiebers proteolytische Fermente nachweisen, dagegen fand er vor der Lösung des pneumonischen Exsudats tryptisches Ferment im Urin. Die proteolytischen Fermente waren im Lösungsstadium der Krankheit in großer Menge vorhanden, um mit der Genesung ganz zu verschwinden. Über ähnliche Verhältnisse der proteolytischen Fermente berichtet auch *Bittorf*. Er fand bei der croupösen Pneumonie, daß die proteolytischen Fermente im Sputum und Harn zur Zeit der roten Hepatisation vollkommen fehlten. Erst mit dem Beginn der Lösung des pneumonischen Exsudates trat in den Lungenalveolen sowie im Sputum, das nun eitrig wurde, freies Ferment auf. Untersuchte man jetzt Sputum und Urin, so konnten die proteolytischen Fermente durch ihre stark verdauenden Eigenschaften nachgewiesen werden, was vor der Lösung unmöglich war. Meiner Meinung nach gelten die oben angeführten Befunde für die croupöse Pneumonie nicht nur für diese, sondern auch für andere mit eitriger Exsudation einhergehende Krankheiten. Diese Erscheinung beruht wahrscheinlich darauf, daß das proteolytische Leukocytenferment, um das es sich hier handeln muß, in großen Mengen sowohl im Sputum wie im Harn ausgeschieden wird; infolgedessen kann es keine diagnostische Bedeutung für eine bestimmte Krankheit gewinnen. Nach dem heutigen Stande der Fermentforschung läßt sich wohl die Ansicht vertreten, daß die Fermente in den resp. Drüsen in der Form einer Vorstufe als Zymogene gebildet und bei der Sekretion in den betreffenden Zellen abgelagert werden. Durch die Einführung von Speisen werden die Cymogene in aktive Fermente übergeführt. Werden nun diese Fer-

mente im Übermaß gebildet und die Sekretion, d. h. die Ausfuhr aus den Drüsen, in irgendeiner Weise gehemmt, so wird der Fermentgehalt des Harns ein hoher, bei übermäßiger Sekretion ein niedriger sein. Daraus geht hervor, daß ein genauer Zusammenhang zwischen dem Gehalt an Zymogen einerseits und dem Gehalt des Urins an den betreffenden Fermenten andererseits bestehen muß, und zwar in der Weise, daß der Fermentgehalt des Harns abnimmt, sobald die Drüsen sich entladen, aber wieder zu steigen anfängt, wenn die Aufspeicherung von Zymogen in den Zellen beginnt.

Die diagnostische Bedeutung der Fermente ist heutzutage noch eine sehr umstrittene Frage. Viele Autoren haben gar keine Gesetzmäßigkeit im Auftreten der Fermente im Harn gefunden, andere dagegen wollen darin sichere diagnostische Zeichen für verschiedene Krankheiten gefunden haben. Daß letzteres wohl anzunehmen ist, kann man sich folgendermaßen vorstellen: Entsteht durch irgendeine Krankheitsursache eine Störung in der Sekretion, so kann man annehmen, daß durch die Krankheit die Fermente, die früher als Zymogene in kleinen Mengen aufgespeichert waren, jetzt in großen aufgenommen werden, die Blutcapillaren durch ihre vielleicht toxische Wirkung erlahmen und dadurch der Übergang ins Blut erleichtert wird. Hier erzeugen sie durch ihre aktive Form als Fermente Toxine, die auf den Körper ihren Ausschlag in Form von Fieber geben. — Ob die Fermente eine diagnostische Bedeutung erlangen können, hängt in erster Linie von dem betreffenden Organ ab und wie es gegenüber krankhaften Änderungen reagiert. Außerdem spielen das oder die Zymogene des Organs eine gewisse Rolle; denn es ist klar, daß es leichter ist, den Zustand eines Organs zu beurteilen, das auf eine Schädigung stark reagiert und nur ein Ferment, und das noch dazu in größeren Mengen, ausscheidet, als umgekehrt. Darin mag wohl einer der Gründe liegen, warum die Meinungen der Autoren so weit auseinander gehen. Auf dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein dieser Bedingungen beruht zum Teil die Sicherheit der Diagnose. Das Typische in diesem Wechselspiel der Fermente bei den verschiedenen Krankheitszuständen festzustellen und für das Erkennen der Krankheit nutzbar zu machen, gehört zu den schwierigsten Aufgaben in der Fermentforschung.

*Nachweis der Fermente im Harn.*

In der vorliegenden Arbeit habe ich mich hauptsächlich auf das peptische, diastatische und das Labferment beschränkt. Ich habe mich bemüht, für diese Fermente gleichzeitig exakte und einfache Nachweismethoden zu finden. Was den Nachweis der übrigen im Harn vorkommenden Fermente anbelangt, so werde ich mich darauf beschränken, nur kurz die wichtigsten für diese in Betracht kommenden Untersuchungs-

methoden anzugeben. Die erste Schwierigkeit, die ich zu überwinden hatte, war die, den Nachweis zu erbringen, ob das peptische und das Labferment identisch seien oder ob es sich um zwei verschiedene Fermente handele. In der Literatur sind, soweit ich übersehen kann, nirgends diese beiden Fermente scharf unterschieden. Die meisten Autoren sind der Meinung, daß die beiden Fermente identisch oder jedenfalls nahe verwandt sind. Um zu zeigen, daß man zwei ganz verschiedene Fermente vor sich habe, bediente ich mich der Arbeit von *H. Hildebrandt.* Er untersuchte die verschiedenen Fermente auf ihre pharmakologische Wirkung. Was das Pepsin- und das Labferment anbelangt, benutzte er die käuflichen Präparate, weil sich diese am besten bewährt haben. (Hier werde ich mich nur auf seine Untersuchungen über das Pepsin- und Labferment beschränken.)

Zuerst wurde die Toxizität jedes einzelnen Ferments und evl. die eben tödliche Dosis festgestellt. Beide Fermente zeigten sich in der Tat toxisch. Beim Pepsin konnte er bis zu 0,05 g gehen, ohne den Tod der Tiere (mittelgroße Kaninchen) herbeizuführen. Steigerte er die Dosis auf 0,1 g, so gingen die Tiere im Laufe von 2—4 Tagen zugrunde. Bei Hunden war die tödliche Dosis höher und betrug 0,1—0,2 g pro Kilogramm. Die tödliche Dosis des Chymosins (Labferment) war im Vergleich zum Pepsin eine enorm hohe. Sie betrug 2 g für Kaninchen von etwa 1500 g. Die subcutane Injektion der eben tödlichen Dosen verursachte eine Temperatursteigerung um durchschnittlich 2°; direkt in die Blutbahn injiziert, kam die Steigerung schneller zustande. Bei einer Dosis von 0,1 g Chymosin trat kaum Fieber auf, und bei größeren Dosen (0,6 g) war es nur mäßig. Außerdem konnte er feststellen, daß im Verhältnis zum Pepsin die Zerstörungstemperatur gerade für das Labferment auffallend niedrig ist. Die meisten Fermente haben die Eigenschaft, bei frisch entleertem Blut die Gerinnung desselben zu verzögern; aber auch hier machte das Labferment eine auffallende Ausnahme, welches durch die im Blute vorhandenen Stoffe leichter zerstört wurde. Aus den oben erwähnten Verschiedenheiten der Fermente und aus den Resultaten meiner Untersuchungen (Fall 3—5), wo die Pepsinausscheidung gesteigert war und die Labwirkung negativ ausfiel, ist deutlich ersichtlich, daß es sich um zwei in ihrer Wirkung verschiedene Fermente handeln muß. Dasselbe geht auch klar aus den Arbeiten von *Lörcher* und *Moraczewski* hervor.

### *Klinische Untersuchungen.*

Die wenig übereinstimmenden und oft ganz entgegengesetzten Resultate der Autoren bei der Untersuchung der Urinfermente veranlaßten mich, mich näher mit dieser Frage zu beschäftigen. Es ist mir aufgefallen, daß viele Autoren, trotzdem sie dieselben Untersuchungsmetho-

den anwandten, zu ganz verschiedenen Ergebnissen gelangten. Diese immerhin merkwürdige Tatsache ist m. E. darauf zurückzuführen, daß sie die 24stündige Urinmenge untersuchten und nicht den Vor- und Nachmittagsharn jeden für sich. Durch die Untersuchung der 24stündigen Harnmenge kann man wohl die gröbsten Störungen nachweisen; eine prognostische und diagnostische Bedeutung aber kann diese Art der Untersuchung nicht erreichen, was folgende einfache Überlegung am besten zeigt: Die Untersuchung der 24stündigen Menge zweier Harne ergibt dieselbe Fermentmenge. Die genaue Prüfung des Vor- und Nachmittagsharns zeigt im ersten Fall eine erhebliche Vermehrung der Fermentmenge im Vormittags- und eine fast normale Fermentmenge im Nachmittagsharn. Der andere Fall ergibt keinen Unterschied der Fermentmengen im Vor- und Nachmittagsurin. Nach meinen Erfahrungen kommt es bei dieser Art der Untersuchung nicht so sehr auf die absolute Fermentmenge im Harn an, wie auf die Verteilung derselben auf die Vor- und Nachmittagsportionen; denn gerade daraus kann man Schlüsse sowohl auf die Diagnose als auf die Prognose ziehen. Durch diese Art der Untersuchung gewinnt man tieferen Einblick in die Funktionen der Zellen und ist imstande, auch feinere Störungen zu diagnostizieren. In den beiden oben erwähnten Fällen ist es klar, daß eine Schädigung der sekretorischen Zellfunktionen vorhanden ist. Im ersten Fall hat man eine Fermentvermehrung im Vor-, dagegen fast normale Werte im Nachmittagsharn, ein Zeichen, daß die Semipermeabilität der Zellen zwar gelitten hat, aber nicht aufgehoben ist. Der andere Fall zeigt keinen Unterschied im Fermentgehalt von Vor- und Nachmittagsurin. Hier liegt eine größere Schädigung der Zellen vor, die Semipermeabilität ist aufgehoben, sie lassen alles wie ein Sieb durch. Von diesen Überlegungen ausgehend, habe ich in den vorgenommenen Untersuchungen den Urin der Patienten, soweit es sich um klinische Fälle handelte, mehrere Male untersucht. Die wiederholten Untersuchungen habe ich deshalb vorgenommen, um evl. Schwankungen im Fermentgehalt des Harnes feststellen zu können. Wo es sich um poliklinische Fälle handelte und eine wiederholte Untersuchung unmöglich war, habe ich mich mit einer einmaligen Untersuchung begnügt. Die klinischen Patienten haben alle ihr Essen um 10 Uhr vormittags und um 1 Uhr mittags eingenommen. Zur Untersuchung wurde immer der frisch gelassene Urin benutzt, und zwar der nach dem Nachtharn nüchtern gelassene Vormittagsharn und der 4 Stunden nach dem Mittagessen gelassene Urin. Bei dieser Untersuchungsmethode ist es natürlich von größter Wichtigkeit, um möglichst brauchbare Resultate zu erlangen, daß die Ausscheidungsorgane, die Nieren, gesund sind, und deshalb habe ich besonders hierauf geachtet. In der ersten Zeit meiner Untersuchungen habe ich immer mit Katheterurin gearbeitet; da ich aber während meiner Arbeit beobach-

tete, daß auch der frisch gelassene Harn in bezug auf Fermentgehalt keine Abweichung zeigte, habe ich mich mit Rücksicht auf die Patienten damit begnügt, diesen zu untersuchen.

Zum Nachweis des Pepsins nach der Methode von *Gross*, *Ellinger* und *Scholz* benutzte ich das Casein von *Kahlbaum*. Die Diastasebestimmung nach *Wohlgemuth* wurde mit einer 1 pro mille gekochten Stärkelösung ausgeführt, die Labwirkung nach der Methode von *Helwes*.

Wie aus meinen Versuchen[1]) hervorgeht, habe ich mich in meinen Untersuchungen hauptsächlich auf Paratyphus, Carcinom, Diabetes, Achylie und Magenulcus beschränkt. Kurz zusammenfassend fand ich, daß die Fermentmengen, besonders das Pepsin, in den einzelnen Fällen sozusagen- keine Schwankungen zeigten und vom spezifischen Gewicht des Harnes unabhängig waren. Die Beobachtung von *Ellinger* und *Scholz*, daß das Hanpepsin auch in alkalischem Harn beständig ist, konnte ich in 4 Fällen bestätigen. In den normalen Harnen waren die Fermente sowohl in der Vor- wie Nachmittagsportion nachzuweisen. Eine Ausnahme machte das diastatische Ferment, das stets im Nachmittagsurin fehlte. Ein Unterschied in der Fermentwirkung der beiden Portionen bestand darin, daß der Nachmittagsharn eine schwächere Verdauung zeigte. Was die pathologischen Harne betrifft, konnte ich, im Gegensatz zu *Fuld* und *Hirayama*, bei Magencarcinom immer Pepsinferment in geringen Mengen nachweisen, und zwar war die Fermentwirkung im Vormittagsharn stärker als die am Nachmittag. Das völlige Fehlen des Fermentes würde meiner Meinung nach nur bei großer Ausdehnung des carcinomatösen Prozesses vorkommen. In Übereinstimmung mit *Takeda*, *Wilenko*, *Fuld* und *Hirayama* konnte auch ich in Achylieharnen immer Pepsin feststellen. Hier fand ich eine Herabsetzung der Fermentwirkung und außerdem keine Schwankung der Pepsinmengen in Vor- und Nachmittagsharn, was vielleicht differentialdiagnostisch gegen Magencarcinom zu verwerten ist, wo immerhin gewisse Schwankungen bestehen. Die scheinbar widersprechenden Befunde von *Ellinger* und *Scholz*, die sowohl Achylien mit ziemlich hohen Pepsinwerten fanden, wie Fälle, wo kein Pepsin im Vor- und Nachmittagsurin vorhanden war, beruhen m. E. nur darauf, daß sie mehr oder weniger weit fortgeschrittene Fälle untersuchten; denn unter diesen scheinbar verschiedenen Fällen läßt sich doch eine gewisse Verwandtschaft erkennen, welche zeigt, daß sie unter dasselbe Krankheitsbild gehören. Untersucht man ihre Befunde genauer, so läßt sich diese Gleichheit der Fermentwirkung im Vor- und Nachmittagsurin feststellen, die meiner Meinung nach für Achylia gastrica typisch ist. In Übereinstimmung mit den meisten Autoren fand ich bei Diabetes mellitus eine erhebliche Vermehrung des peptischen Fermentes, und zwar zeigte der

[1]) Die Versuche sind wegen Platzbeschränkung ausgelassen.

Vormittagsurin eine viel stärkere Pepsinwirkung als der Nachmittagsharn. Beachtenswert ist der Fall XVI (Diabet. mell. chronic.), wo keine großen Schwankungen zwischen Vor- und Nachmittagsharn bestehen, was wohl auf die Anpassung des Organismus und das lange Bestehen des Leidens zurückzuführen ist; außerdem zeigt der Fall, daß die Störung der Zellfunktionen hier eine erheblich größere ist als in den beiden anderen Fällen; denn hier ist der Unterschied in der Fermentwirkung zwischen Vor- und Nachmittagsharn nur klein, die regulatorische Fähigkeit verloren gegangen. Weiter konnte ich feststellen, daß die Vermehrung des peptischen wie des diastatischen Ferments bei Diabetes mellitus nicht parallel der im Harn vorhandenen Zuckermenge ging. Ein vollständiges Fehlen des diastatischen Fermentes konnte ich bei keinem meiner Fälle feststellen. In den meisten pathologischen Harnen war eine deutliche Diastasewirkung im Nachmittagsharn festzustellen, sonst traten die Unterschiede in der Diastasewirkung bei den verschiedenen pathologischen Fällen nicht so stark hervor. Die Behauptung von *Fuld* und *Hirayama*, daß kein Labferment, höchstens dessen Vorstufe im Urin vorhanden ist, konnte ich nicht bestätigen; denn ich konnte sowohl im normalen wie in den meisten pathologischen Harnen Labferment deutlich nachweisen. Eine Ausnahme machten die Paratyphusfälle, wo ein vollkommenes Fehlen der Labwirkung zu beobachten war. Nur einmal konnte ich unter den Fällen von Magenulcus eine Labwirkung feststellen, sonst fehlte auch hier das Labferment völlig. Im Verhältnis zu den übrigen Fällen fand ich im Urin von Carcinomkranken eine erheblich schwächere Labwirkung, ein Fehlen des Labfermentes aber konnte ich nie feststellen.

Zum Schluß will ich einen kurzen Überblick über die von mir bei den verschiedenen Krankheitsfällen gewonnenen Resultate geben. Als charakteristisch für die Paratyphusfälle fand ich eine Erhöhung der Pepsinwirkung, die im Vormittagsharn am stärksten war. In der Diastasewirkung konnte ich 2 Gruppen unterscheiden, und zwar Fälle, wo das diastatische Ferment in vermehrter Menge ausgeschieden wurde, wie Fälle, wo es in normaler Menge vorhanden war. Allen Paratyphusfällen gemeinsam war das Fehlen des Labfermentes. Eine Herabsetzung der peptischen Wirkung sowohl im Vor- wie im Nachmittagsharn konnte ich in allen Fällen von Carcinoma mammae feststellen. Auch hier waren in bezug auf die Diastaseausscheidung 2 Gruppen zu unterscheiden, nämlich eine, wo das diastatische Ferment vollkommen fehlte, und eine, wo die Diastasewirkung erhöht war; außerdem war eine herabgesetzte Labwirkung mit geringen Unterschieden in der verdauenden Kraft des Vor- und Nachmittagsurins zu beobachten. Genau so wie beim Mammacarcinom verhielt sich das peptische Ferment in den Fällen von Magencarcinom. Das Diastaseferment war in einigen Fällen erhöht, in

anderen konnte ich eine Herabsetzung feststellen; ebenso war das Labferment etwas herabgesetzt mit unregelmäßigen Schwankungen im Vor- und Nachmittagsurin. Bei Diabetes mellitus war eine Erhöhung des peptischen Fermentes sowohl im Vor- wie im Nachmittagsurin festzustellen mit großen Unterschieden in der verdauenden Kraft der beiden Harnportionen. Immer war hier die Pepsinwirkung im Vormittagsharn am stärksten. Ebenso verhielt sich das diastatische Ferment, doch waren hier die Unterschiede in der verdauenden Kraft zwischen Vor- und Nachmittagsharn nicht so groß. Die Labwirkung war stark herabgesetzt mit kleinen Schwankungen im Vor- und Nachmittagsharn. In allen Achyliefällen war die Pepsinwirkung im Vor- und Nachmittagsurin die gleiche, die Diastasewirkung erhöht, mit Schwankungen im Vor- und Nachmittagsharn. Hier kamen Fälle vor, wo die Labwirkung sowohl eine Vermehrung wie eine Herabsetzung in der Ausscheidung zeigte. In den Harnen von Patienten mit Ulcus ventriculi war immer eine Erhöhung des peptischen Fermentes festzustellen. Auch hier zeigte der Vormittagsharn eine stärkere verdauende Kraft als der am Nachmittag gelassene, fast ebenso verhielt es sich mit der Diastaseausscheidung. Einmal konnte ich bei Ulcus ventriculi eine positive Labwirkung beobachten, sonst fehlte auch hier das Labferment vollkommen.

---

## Literatur.

[1]) *Abderhalden, E.*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Bd. 2. — [2]) *Abderhalden, E.* und *P. Rona*, Das Verhalten von Blutserum und Harn gegen Glycyl-l-tyrosin unter verschiedenen Bedingungen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**. 1907. — [3]) *Abraham, O.*, Untersuchungen über das Verhalten des proteolytischen Fermentes im Sputum und Urin im Verlaufe der Grippepneumonie. Zeitschr. f. klin. Med. **26**, 97. 1923. — [4]) *Bamberg*, Ein Beitrag zum Verhalten des Trypsins jenseits der Darmwand. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **5**. 1909. — [5]) *Bendersky, J.*, Über die Ausscheidung der Verdauungsfermente (Pepsin, Trypsin, Ptyalin) aus dem Organismus bei gesunden und kranken Menschen. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**. 1890. — [6]) *Benfey, A.*, Über eiweißspaltende Enzyme im Säuglingsharn. Biochem. Zeitschr. **10**. 1908. — [7]) *Bieling*, Die diagnostische Bedeutung des Harnpepsins bei Magencarcinom. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. 1911. — [8]) *Bittorf, A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**. — [9]) *Boas*, Lehrbuch der Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten und Zeitschr. f. klin. Med. **14**. 1881. — [10]) *Breusing*, Über das „stärkeumwandelnde“ Ferment im menschlichen Harn. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **107**. 1887. — [11]) *Brodzki, J.*, Über urotryptische Fermente. Zeitschr. f. klin. Med. **63**. 1907. — [12]) *Döblin*, Über den Nachweis von Antitrypsin im Urin. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **1**, 4. 1910. — [13]) *Ellinger, A.* und *H. Scholz*, Das peptische Ferment des Harns und seine diagnostische Bedeutung bei Erkrankungen des Magens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910. — [14]) *Fuld, E.* und *K. Hirayama*, Über den Nachweis der Magenfermente im Urin und über ihre diagnostische Bedeutung. Berl. klin. Wochenschr. **47**. 1910. — [15]) *Gehrig*, Über Fermente im Harn. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **38**. 1886. — [16]) *Glikin, W.* und *A. Loewy*, Zur Frage über den autolytischen und hydrolytischen Abbau des Eiweißes unter normalen und patho-

logischen Bedingungen. Biochem. Zeitschr. **10**. 1908. — [17]) *Grober, J.*, Über die Beziehungen der Verdauungs- zu den Harnfermenten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1904 und **83**. 1905. — [18]) *Grützner, P.*, Notizen über einige ungeformte Fermente des Säugetierorganismus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **12**. 1876 und Dtsch. med. Wochenschr. **1**. 1891. — [19]) *Helwes*, Über Labferment im menschlichen Harn. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **43**. 1888. — [20]) *Hildebrandt, H.*, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**. 1890. — [21]) *Hoffmann*, Über das Schicksal einiger Fermente im Organismus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **41**. 1887. — [22]) *Holovtschiner, E.*, Über Ptyalin und Labferment im menschlichen Harn. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **104**. 1886. — [23]) *Jacoby*, Über das aldehyde oxydierende Ferment der Leber und Nebenniere. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. 1900. — [24]) *Leo*, Über den Fermentgehalt des Urins unter pathologischen Verhältnissen. Verhandl. d. Kongresses f. inn. Med. 1888. — [25]) *Lörcher, G.*, Über Labwirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **69**. 1897. — [26]) *Matthes, M.*, Über die Herkunft der Fermente im Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**. 1903. — [27]) *Moraczewski, W. v.*, Über die Enzyme. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **69**. 1897. — [28]) *Müller, Eduard*, Die Stärkekleisterplatte, ein einfaches Hilfsmittel zum Studium diastatischer Fermentwirkungen. Zentralbl. f. inn. Med. 1908, Nr. 16. — [29]) *Neuberg, C.*, Der Harn. — [30]) *Neumeister*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. — [13]) *Oppenheimer, K.*, Die Fermente und ihre Wirkungen. — [32]) *Panzer*, Zur Kenntnis der menschlichen Chylusflüssigkeit. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. 1900. — [33]) *Preti*, Beiträge zur Kenntnis der Autolyse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**. 1907. — [34]) *Rosenberg*, Über das diastatische Ferment im Harn und über experimentelle Fermenturie. Inaug.-Diss. Tübingen 1890. — [35]) *Spaeth, Ed.*, Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns. — [36]) *Takeda, K.*, Über das Harnpepsin als differentialdiagnostisches Kriterium zwischen Ca. ventriculi und Apepsia gastrica. Dtsch. med. Wochenschr. **36**. 1910. — [37]) *Tigerstedt*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. — [38]) *Wilenko, G.*, Zur Kenntnis der Pepsinausscheidung im Harn. Berl. klin. Wochenschr. **45**. 1908. — [39]) *Wohlgemuth, J.*, Beitrag zur funktionellen Diagnostik des Pankreas. Berl. klin. Wochenschr. **47**. 1910. — [40]) *Wohlgemuth, J.*, Untersuchungen über Diastasen. Biochem. Zeitschr. **9**, 21. 1909. — [41]) *Wohlgemuth, J.*, Über eine neue Methode zur Prüfung der Nierenfunktion. Berl. klin. Wochenschr. **47**. 1910. — [42]) *Wynhausen, O. J.*, Zur Funktionsprüfung des Pankreas. Berl. klin. Wochenschr. **47**. 1910.

---

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Halle a. S. — Professor *Volhard.*)

# Quantitative Studien über die Fraktion der aromatischen Oxysäuren im Blut bei Krankheiten.

Von

**Erwin Becher, Fritz Doenecke, Stillfried Litzner.**

*(Eingegangen am 18. Mai 1926.)*

Die aromatischen Oxysäuren entstehen teilweise im Darm durch Fäulnis des Tryosins, zum Teil werden sie auch intermediär gebildet. *E.* und *H. Salkowski* und *Baumann* haben sie zuerst im Harn nachgewiesen. Im Harn findet man im großen und ganzen eine Vermehrung der aromatischen Oxysäuren bei einer Zunahme der Phenole. Erhöhte Werte im Harn beobachtet man bei vermehrter Darmfäulnis, im Fieber und nach akuter Phosphorvergiftung. Im normalen menschlichen Harn sind p-Oxyphenylessigsäure und p-Oxyphenylpropionsäure nachgewiesen worden. Sie kommen in einer Menge von etwa 0,01—0,02% vor. Zu den aromatischen Oxysäuren kann man noch die Oxymandelsäure, die Oxyhydro-p-Cumarsäure, die Gallussäure und die Homogentisinsäure rechnen. Nachdem von *Obermayer* und *Popper*[1]), *Tschertkoff*[2]), *Haas*[3]), *Rosenberg*[4]), *Becher*[5]) u. a. gezeigt worden war, daß das Indican bei Niereninsuffizienz und besonders bei echter Urämie in Blut und Geweben vermehrt ist, und nachdem *Becher*[6]) darauf aufmerksam gemacht hatte, daß es bei Niereninsuffizienz zu einer starken Zunahme der Blutphenole kommt, war damit zu rechnen, daß auch die aromatischen Oxysäuren bei Störung der Nierenfunktion sich in Blut und Geweben anhäufen. Es ist durch Studien von *v. Jacksch*[7]), *H. Straub*[8]) u. a. bekannt, daß es bei der echten Urämie zu einer Verminderung der Alkalescenz des Blutes und zu einer Verdrängung des Bicarbonations durch nicht-

---

[1]) *Obermayer* u. *Popper* Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911.

[2]) *Tschertkoff*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 36.

[3]) *Haas*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 31; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119** u. **121**.

[4]) *Rosenberg*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 4 und Nr. 26; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 1920.

[5]) *Becher*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 2.

[6]) *Becher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **145**, 1924.

[7]) *v. Jacksch*, Zeitschr. f. klin. Med. **13**. 1888.

[8]) *H. Straub*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. Nr. 36, Kissingen 1924.

flüchtige Säuren kommt. Die Acidose, die so entstehen kann, verursacht die große Atmung bei Urämie. Da die aromatischen Oxysäuren, in deren Fraktion sich auch vom Tryptophan herstammende Säuren befinden können (Indolessigsäure, Indolacetursäure), schon ziemlich starke Säuren sind, konnte angenommen werden, daß sie mit für das Zustandekommen der urämischen Acidose verantwortlich zu machen sind. Die Fraktion der aromatischen Oxysäuren spielt aber dabei, wie *Becher*[1]) schon früher betont hat, nicht die Hauptrolle. Die Phosphorsäure ist bei der urämischen Acidose stark vermehrt, das Verhalten der Milchsäure, Oxalsäure und zahlreicher anderer Säuren bedarf noch eines eingehenden Studiums.

Es war natürlich unmöglich, im Blute des Menschen die aromatischen Oxysäuren einzeln zu isolieren, wie das *Baumann*[2]) im menschlichen Harn ausgeführt hat. Dieser Forscher ging dabei von 50 l Harn aus. Die aromatischen Oxysäuren finden sich im Harn an sich schon in viel größerer Quantität als im Blut. Wir behalten uns vor, die Isolierung der einzelnen Säuren in großen Blutmengen beim nephrektomierten Pferd auszuführen. Man kann sich über die im Harn vorhandene Menge der aromatischen Oxysäuren mit Hilfe der Millonschen Reaktion ein annäherndes Urteil verschaffen, wenn man sie nach *Baumann* dem Harn nach dem Ansäuern und Abdestillieren der Phenole durch Ätherextraktion entzieht. Wenn man nun aus dem Äther, der noch Phenole enthalten kann, die Säuren mit Sodalösung aufnimmt, und sie dann der angesäuerten Soda wiederum durch Ätherextraktion entzieht, zeigt der Rückstand des Äthers eine Millon-Probe. *Becher*[3]) hatte auf diese Weise schon qualitativ den Nachweis erbracht, daß bei Niereninsuffizienz eine Ansammlung der aromatischen Oxysäuren im Blut stattfindet. *Becher*, *Litzner* und *Doenecke*[1]) konnten bei Verarbeitung großer Blutmengen (700 ccm) nach der angedeuteten Methode den Nachweis erbringen, daß auch im normalen Blut aromatische Oxysäuren vorkommen. Die nach *Baumann* isolierte Fraktion ergab eine deutliche Millon- und Xanthoproteinprobe. Der Nachweis gelingt jedoch nur bei sehr großer Blutmenge. Wir fanden, daß im Gegensatz zu den Phenolen, die normalerweise im Blut nur im gebundenen Zustande vorkommen, der größere Teil der aromatischen Oxysäuren in freiem, nichtgepaartem Zustande im Blut vorhanden ist. Auch die aromatischen Oxysäuren werden, wie Indol, Phenol und Kresol, in der Leber entgiftet und an Schwefelsäure gekuppelt. Bei den aromatischen Oxysäuren entgeht jedoch ein erheblicher Teil dieser Paarung, ein kleinerer Teil gelangt als Ätherschwefel-

---

[1]) *Becher*, Zentralbl. f. inn. Med. 1925, Nr. 17.
[2]) *Baumann*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 191. 1882.
[3]) *Becher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **45**. 1824.
[4]) *Becher*, *Litzner*, *Doenecke*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 47.

säure, der größere Teil als freie Säure bzw. als Salz der freien Säure in den Harn.

Um uns ein Urteil über die Menge der im Blut vorkommenden aromatischen Oxysäuren zu verschaffen, haben wir einmal in der immer unter denselben quantitativen Verhältnissen isolierten Fraktion die Millon- und Xanthoproteinprobe ausgeführt und weiterhin den Säuregrad der Fraktion durch Titrieren mit $^{n}/_{100}$ Natronlauge bei Verwendung von Phenolphthalein als Indicator festgestellt. Die aromatischen Oxysäuren geben auch eine positive Xanthoproteinreaktion und als Phenolderivate natürlich eine Millon-Probe. Etwaige in der Fraktion vorhandene vom Tryptophan abstammende Säuren zeigen ebenfalls positive Xanthoproteinprobe, geben aber keine Rotfärbung bei der Millon-Probe. Bei der Titration werden natürlich alle Säuren gefaßt. Auf die Frage, welche Säuren in der Fraktion enthalten sein können, werden wir noch genauer eingehen.

Wir sind methodisch folgendermaßen vorgegangen: Es wurde eine größere Blutmenge nach *Folin-Wu* im Verhältnis 1 : 3 enteiweißt und eine Filtratmenge genommen, die 100 ccm entsprach, seltener haben wir nicht enteiweißtes Blut genommen, weil wie *Becher*, *Litzner* und *Täglich*[1]) mitteilten, der Phenolgehalt nach Enteiweißung im Blut niedriger gefunden wird als ohne Enteiweißung, und weil *Haas* und *Schlesinger*[2]) gezeigt hatten, daß künstlich zum Serum zugesetztes Phenol bei der Enteiweißung in beträchtlicher Menge am Eiweißniederschag haften bleibt. Es besteht demnach die Möglichkeit, daß auch die aromatischen Oxysäuren, die ja Phenolderivate sind, bei der Enteiweißung am Niederschlag adsorbiert werden. Wir haben diese Frage noch nicht bei einer genügend großen Anzahl vergleichender Untersuchungen geprüft. Unsere bisherigen Resultate schienen aber unsere Vermutungen zu bestätigen. Die Bearbeitung des nichtenteiweißten Blutes ist erheblich erschwert, da sich beim Ausäthern der Äther nur sehr schwer und langsam von der eiweißreichen Flüssigkeit trennt. Aus dem Blutfiltrat — in der Regel wurden 300 ccm Filtrat des 1 : 3 nach *Folin-Wu* enteiweißten Blutes verwandt — wurden nach dem Ansäuern mit 5% sirupöser Phosphorsäure die flüchtigen Phenole vollständig abdestilliert. Die gepaarten Phenole und Phenolderivate werden dabei natürlich hydrolytisch gespalten, wir haben meist die freien und gebundenen aromatischen Oxysäuren zusammen bestimmt. Wenn man nur die Fraktion der freien Säuren isolieren will, muß man das Blutfiltrat nach dem Ansäuern direkt ausäthern. Bei der Hydrolyse und Destillation des Blutfiltrates können natürlich flüchtige aliphatische und aromatische Fettsäuren mit ins Destillat übergehen. Dieses wurde stets mit der Millon-Probe qualitativ auf Phenol geprüft. Nach Abdestillierung der flüchtigen Phenole wurde der Rückstand nach dem Erkalten 5—6 mal mit 50—100 ccm Äther extrahiert. Der Äther nahm besonders bei Vermehrung der aromatischen Oxysäuren eine gelbliche Färbung an. Wir haben dann so lange weiter extrahiert, bis der Äther keine Spur einer Färbung mehr zeigte. Der Farbstoff, wahrscheinlich ein Indolderivat, geht mit in die Fraktion der aromatischen Oxysäuren über[3]). Die zur Extraktion be-

---

[1]) *Becher*, *Litzner*, *Täglich*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 40.

[2]) *Haas* u. *Schlesinger*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **104**. 1924.

[3]) Vgl. *Becher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **148**. 1925 und Zentralbl. f. inn. Med. 1925, Nr. 37.

nutzten Ätherportionen wurden vereinigt und etwa 5 mal mit einer schwachen Sodalösung geschüttelt. Es wurde so lange mit Soda geschüttelt, bis keine gelbe Färbung mehr in diese überging. Die Säuren gehen in die Soda über, während nichtflüchtige Phenole, insbesondere Diphenole (Brenzkatechin, Hydrochinon) im Äther zurückbleiben. Wir haben den Äther jedesmal mit wenig Wasser gewaschen und auf dem Wasserbade verdampft. Im Rückstande wurde stets die Reduktionsprobe mit ammoniakalischer Silbernitratlösung in der Kälte und Wärme ausgeführt. Die die aromatischen Oxysäuren enthaltende Soda wurde nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure erschöpfend mit Äther, wiederum 5—6 mal mit je 50 bis 100 ccm, extrahiert, bis keine Gelbfärbung mehr in diesen überging. Die aromatischen Oxysäuren und andere nichtflüchtige ätherlösliche Säuren gehen in den Äther über. Um im Ätherrückstand den Aciditätsgrad der genannten Säuren feststellen zu können, mußte im Äther noch etwa vorhandene Schwefelsäure natürlich erst entfernt werden. Wir haben zu diesem Zwecke den Äther mehrfach mit kleinen Mengen Wasser gewaschen, bis das Waschwasser keine Spur einer Trübung mit Bariumchlorid mehr gab. Es besteht nun die Möglichkeit, daß bei diesem Waschen des Äthers nicht nur die Schwefelsäure, mit der die Soda angesäuert wurde, sondern auch aromatische Oxysäuren ins Waschwasser übergingen. Wir haben diese Frage genau geprüft und fanden, daß das auch tatsächlich der Fall ist. Wenn man das gesamte Waschwasser ausäthert, so ergibt der Rückstand dieses Äthers eine deutlich positive Millon-Probe, wenn das verarbeitete Blut ursprünglich große Mengen von Oxysäuren enthielt. Bei weitem die Hauptmenge geht jedoch nicht in das Waschwasser über, sondern bleibt in dem gewaschenen Äther zurück. Wir haben mehrfach uns ein Urteil über die Größe des Verlustes verschafft durch Vergleichen der Millon- und Xanthoproteinprobe im Ätherrückstand selbst und im Ätherrückstand des Waschwassers. Manchmal gingen nur Spuren in das Waschwasser über, manchmal aber auch nennenswerte Mengen (etwa der 6. Teil der Gesamtmenge). Man kann nun, um diese Fehlerquelle zu verhüten, das Waschwasser nochmals ausäthern. Dieser Äther enthält natürlich sehr wenig Schwefelsäure und braucht dann nur kurz gewaschen zu werden. Man kann ihn zu dem ursprünglichen Äther hinzufügen. Das Übergehen nennenswerter Mengen in das Waschwasser läßt sich aber auch dadurch verhüten, daß man das zu waschende Ätherquantum sehr groß macht und nur mit ganz kleinen Portionen Wasser mehrfach gründlich schüttelt. Dann bekommt man die Schwefelsäure heraus, ohne daß wesentliche Mengen der aromatischen Oxysäuren verloren gehen. Der die aromatischen Oxysäuren enthaltende Äther wird nach dem Waschen aus dem Wasserbad verjagt und der Rückstand mit absolut neutralem, doppelt destilliertem und zur Entfernung der Kohlensäure vorher ausgekochtem Wasser aufgenommen. Wir brachten das Wasser auf ein Volumen von 10—20 ccm, titrierten einen Teil dieser Lösung mit $^{n}/_{100}$ Natronlauge und Phenolphthalein als Indicator und führten mit einem anderen Teil die Millon- und Xanthoproteinreaktion aus. Wir überzeugten uns stets in einem Blindversuch von der neutralen Reaktion des zur Aufnahme des Ätherrückstandes benutzten Wassers. Falls dieses einige Tropfen $^{n}/_{100}$ Natronlauge bis zum Umschlag verbrauchte, wurde diese Menge bei der Titration der Oxysäurefraktion mit in Rechnung gezogen. Wie erwähnt, zeigt die Fraktion eine Gelbfärbung, die bei Niereninsuffizienz sehr deutlich sein kann, aber beim Normalen bei Verarbeitung einer Filtratmenge, die 100 ccm Blut entspricht, noch nicht besteht. Bei Verabreichung sehr großer Blutmengen fanden wir diese Gelbfärbung auch beim Gesunden. Die Gelbfärbung ist bei alkalischer Reaktion deutlich stärker als bei saurer Reaktion. Diese Tatsache ist wichtig für die Beurteilung der Xanthoproteinprobe in der Oxysäurefraktion. Es kann bei an sich negativer Xanthoproteinprobe durch das bei dieser Reaktion zuletzt zugegebene Alkali

eine Verstärkung der Gelbfärbung entstehen oder überhaupt erst eine leichte Gelbfärbung auftreten, die bei saurer Reaktion überhaupt noch nicht bestand. Die Oxysäurefraktion zeigt die Gelbfärbung auch dann, wenn man bei der Xanthoproteinprobe statt Salpetersäure einfach Wasser nimmt und hinterher alkalisch macht. Man kann also dadurch getäuscht werden und darf leichte Gelbfärbungen bei der Xanthoproteinprobe in der Oxysäurefraktion nicht in positivem Sinne bewerten. Wir haben daher, um diese Fehlerquelle bei der Auswertung der Xanthoproteinprobe zu umgehen, die Oxysäurefraktion mit Zinkstaub und Schwefelsäure behandelt. Der Farbstoff wird dabei durch Reduktion zerstört. Danach kann man die Xanthoproteinprobe ohne weiteres ausführen und die Intensität der Färbung auswerten. Natürlich ist nach Behandlung der Fraktion mit Zinkstaub und Schwefelsäure ein Titrieren der Säuren nicht mehr direkt möglich. Bei der Isolierung der freien aromatischen Oxysäuren sind wir nach der Ätherextraktion des angesäuerten, aber nichthydrolysierten Blutfiltrates genau so vorgegangen, wie bei der Bestimmung der gesamten Fraktion. Bei der direkten Ätherextraktion vor Hydrolyse kann man natürlich auch flüchtige, ätherlösliche Säuren, z. B. etwa Phenylessigsäure, Phenylpropionsäure und Benzoesäure, mit in den Äther bekommen. Dieselben lassen sich aber nachher durch Erhitzen der isolierten Fraktion leicht entfernen.

Es mußte natürlich die Frage geprüft werden, ob bei der von uns vorgenommenen Isolierung der Fraktion der aromatischen Oxysäuren nicht andere Säuren mit enthalten sind. Es können alle nichtflüchtigen, ätherlöslichen Säuren darin sein. Die flüchtigen Säuren sind mit den Phenolen abdestilliert. Es wurde zunächst untersucht, ob Milchsäure mit in die Fraktion übergeht, was an und für sich durchaus möglich wäre. Um das zu prüfen, wurde Milchsäure künstlich zugesetzt und die Methode in der beschriebenen Weise durchgeführt. Das Destillat, mit dem die Phenole entfernt wurden, ergab keine Milchsäurereaktion. Nach weiterer Verarbeitung des Rückstandes ergab auch die nach *Baumann* isolierte Oxysäurefraktion keine Spur einer Eisenchloridreaktion. Auch ließ sich durch Titration in der Fraktion keine Milchsäure feststellen. Die Milchsäure stört also nicht, sie ging, wie wir uns überzeugt haben, in das Waschwasser des Äthers über, mit welchem die Oxysäuren der Soda entzogen wurden. Wir prüften dann weiter auf Glucuronsäure, die von *Stepp*[1]) im Menschenblut mit Hilfe der Naphthoresorcinprobe nachgewiesen worden ist. Wir konnten aber Glucuronsäure mit der Naphthoresorcinprobe in der Oxysäurefraktion niemals nachweisen. Wir haben mehrfach bei Harnen, die direkt eine positive Naphthoresorcinprobe auf Glucuronsäure gaben, die Oxysäurefraktion isoliert und ebenfalls geprüft. Sie ergab nie eine positive Probe. Wir haben fernerhin untersucht, ob in der Fraktion Oxalsäure enthalten ist. *E. Salkowski*[2]) fand im Blut bei Phenolvergiftung Oxalsäure. Die Oxalsäure könnte aus dem Phenol, welches sich im Blut bei Niereninsuffizienz anhäuft, entstehen. Wir haben jedoch in der nach *Baumann* isolierten Fraktion

---

[1]) *Stepp*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **107**. 1919.
[2]) *E. Salkowski*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **5**, 1873.

der aromatischen Oxysäuren niemals eine positive Reaktion auf Oxalsäure bekommen, auch dann nicht, wenn wir sie vorher künstlich zum Blut zugesetzt hatten. Die Oxalsäure ist im Äther wenig löslich und verflüchtet sich auch beim Abdestillieren der Phenole.

Benzoesäure, die bei der Hydrolyse aus Hippursäure entsteht, wird ebenfalls mit den Wasserdämpfen übergetrieben. Bernsteinsäure ist sehr wenig ätherlöslich. Es besteht dann noch die Möglichkeit, daß sich durch Kochen mit Säure aus dem Blutzucker Lävulinsäure neben Ameisensäure entwickelt. Diese Säuren sind auch ätherlöslich. Wir haben zur Prüfung dieser Frage Dextroselösungen mit Phosphorsäure destilliert und den Rückstand nach der angegebenen Methode weiterbehandelt. Die nach *Baumann* isolierte Fraktion ergab bei der Titration keine Spur von Säure. Etwa vorhandene Acetessigsäure ist natürlich flüchtig. $\beta$-Oxybuttersäure ergibt bei der Hydrolose $\alpha$-Krotonsäure, die mit den Wasserdämpfen übergeht. Wir haben uns auch davon überzeugt, daß nicht etwa von der zur Hydrolyse verwandten Phosphorsäure etwas mit in die Fraktion hinein geschleppt wird. Wir glauben daher, daß alle diese Substanzen nicht stören, wir können aber nicht ausschließen, daß höhere nichtflüchtige Fettsäuren mit in die Fraktion der aromatischen Oxysäuren übergehen. Wenn man höhere Fettsäuren in wässerigen Flüssigkeiten mit Phosphorsäure destilliert, so geht von ihnen nur die Laurinsäure ins Destillat über. Wir glauben indessen nicht, daß die Störung durch höhere Fettsäuren erheblich ist. Auf den Ausfall der Millon- und Xanthoproteinprobe können sie natürlich keinen Einfluß ausüben[1]).

Die Resultate unserer Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Die negative Millonsche Probe im Destillat beweist, wie *Becher, Litzner* und *Täglich* gezeigt haben, noch nicht, daß kein Phenol im Destillat vorhanden ist[2]). In Tabelle 1 sind einige Normalfälle angegeben. Das Destillat gibt dabei keine Millon-Probe, die Fraktion der aromatischen Oxysäuren keine Gelbfärbung und eine negative Millon- und Xanthoproteinprobe. Bei der Titration der Fraktion der aromatischen Oxysäuren erhält man einen Wert, der in der Regel etwa 0,1 mg Natronlauge auf 100 ccm Blut entspricht. Manchmal ist der Wert noch erheblich niedriger, in anderen Fällen etwas höher. Geringe Erhöhung zeigten in Tabelle 1 Fall 2, 5, 8 und 9. Bei Fall 2 lag wahrscheinlich eine Ileocoecaltuberkulose vor. Entsprechend dem etwas höheren Titrationswert der Oxysäurefraktion zeigte sich in derselben auch eine

[1]) Wir haben uns öfter davon überzeugt, daß der Äther und die anderen in Frage kommenden Reagenzien keine die Bestimmung störenden Substanzen enthielt.

[2]) Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 40.

Tabelle 1. *Normalfälle, Leber-, Blut-, Tumor- u. a. Erkrankungen.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren: mg-% NaOH titriert | Millon | Xantho-protein | Gelb-färbung | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | WaR: ++++, sonst kein Befund | ø | 0,11 | ø | ø | ø | $\overset{+}{U}$: 32,0 |
| 2 | Unbestimmte Magendarm-sympt. Tbc. des Coecums? | ø | 0,25 | Spur | Spur | ø | $\overset{+}{U}$: 18,1 |
| 3 | Hirnatherosklerose | ø | 0,02 | ø | ø | ø | $\overset{+}{U}$: 52,4; Indic. — Xanthoprot. — |
| 4 | Gesunder (1700 ccm Filtrat) | ø | 0,1 | — | — | — | |
| 5 | Lebercirrhose | ø | 0,41 | + | + | — | $\overset{+}{U}$: 12,1 |
| 6 | Carcinoma hepatis, Ikterus, sek. Anämie | ø | 0,1 | ø | ø | ø | $\overset{+}{U}$: 31,4 |
| 7 | Anaemia perniciosa | + | 0,035 | ø | ø | ø | $\overset{+}{U}$: 15,1; Indic. — |
| 8 | Luetische Anämie m. Ikterus | — | 0,25 | 0 | + | schwach | $\overset{+}{U}$: 33,0; Bilirubin i. Ser., 31 mg-% |
| 9 | Lungencarcinom | Spur | 0,24 | (+) | + | Spur | $\overset{+}{U}$: 23,1 |
| 10 | Lungengangrän | ø | 0,169 | ø | ø | ø | $\overset{+}{U}$: 35,7 |

geringe Millon- und Xanthoproteinprobe. Wahrscheinlich ist eine vermehrte Bildung der Säuren im Darm hier die Ursache. Dieselbe Ursache, vermehrte Bildung, trifft wahrscheinlich bei der Lebercirrhose (Fall 5), der luetischen Anämie (Fall 8) und dem Lungencarcinom (Fall 9) zu. Im großen und ganzen geht der Ausfall der Millon- und Xanthoproteinprobe und die spontane Gelbfärbung der Fraktion dem Titrationswert in der Höhe parallel. Bei erhöhten Werten fällt in der Regel auch die Millon-Probe in dem die Phenole enthaltenden Destillat positiv aus. Dieser Parallelismus ist jedoch, wie schon die Fälle der ersten Tabelle zeigen, kein strenger.

Die Infektionskrankheiten der Tabelle 2, bei denen ebenso wie bei Tabelle 1 der Blutharnstoff durchweg normal ist, zeigen mit Ausnahme von Fall 3 und 6 normale Verhältnisse. Die Titrationswerte der Fraktion überschreiten nicht den Normalwert 0,1 mg-% Natronlauge. Bei Fall 3 und 6 ist der Wert auch nur mäßig erhöht. Bei Fall 6 sind auch die Millon- und Xanthoproteinprobe in der Fraktion positiv.

Bei den Fällen mit Herzinsuffizienz, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind, bestehen geringe Erhöhungen gegenüber der Norm. Die Zunahmen sind jedoch gegenüber denen bei anderen Erkrankungen, insbesondere bei Niereninsuffizienz, ganz gering. Dagegen zeigen die

Tabelle 2. *Infektionskrankheiten.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Typhus abdom. | ø | 0,05 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 19,3 |
| 2 | Typhus abdom. (s. Nr. 1) mit 39,5° Fieber | ø | 0,094 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 19,3 |
| 3 | Typhus mit Fieber | ø | 0,22 | ø | ø | Spur | $\overset{+}{\text{U}}$: 19,3 |
| 4 | Exsudat. Tbc. pulmonum | ø | 0,092 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 14,4 |
| 5 | Cirrhot. Tbc. pulmonum | ø | 0,058 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 18,2 |
| 6 | Erysipel ohne Fieber | ø | 0,23 | ++ | ++ | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 29,0 |

Tabelle 3. *Herzinsuffizienzen.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Luet. Aorteninsuffizienz (dekompensiert) | ø | 0,167 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 28,9 |
| 2 | Aorteninsuffizienz (dekompensiert) | ø | 0,192 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 36,2; dican |
| 3 | Herzinsuffizienz (Asthma cardiale) | ø | 0,120 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 16,6 |
| 4 | Mitralinsuffizienz (Asthma cardiale) | (+) | 0,320 | (+) | + | Spur | |

Tabelle 4. *Diabetes.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Schwerer Diabetes | ø | 0,25 | Spur | + | ø | $\overset{+}{\text{U}}$: 19,2; Blutzuck 0,385 |
| 2 | Diabetes, Koma † | ++++ | 0,34 | + bis ++ | ++ | schwach | $\overset{+}{\text{U}}$: 31,0; Bestimm im Leichenblut |
| 3 | Diabetes, Koma † Moribund eingelief. | ++ | 1,375 | ++++ | ++++ | — | Blutzucker: sehr h (Schätzungsprobe *Becher* u. *Herman* Bestimmung im L chenblut |

Diabetesfälle der Tabelle 4 deutliche Erhöhungen. Bei Fall 1 in Tabelle 4 ist die Zunahme noch relativ gering, bei Fall 2 und besonders bei Fall 3 besteht jedoch eine starke Steigerung. Es handelte sich hier um Blut von Kranken, die im diabetischen Koma eingeliefert wurden und starben. Ob hier die Ursache eine vermehrte Bildung oder eine Retention infolge einer Nierenschädigung ist, vermögen wir nicht sicher zu entscheiden. Bei Fall 2 bestand jedoch keine Steigerung des Blutharnstoffes, trotz der Zunahme der aromatischen Substanzen.

Besonders wichtig sind die in Tabelle 5 zusammengestellten Nephritiden. Bei den ersten 3 Fällen bestand nach der Höhe des Blutharnstoffes keine Niereninsuffizienz. Die aromatischen Substanzen verhielten sich dementsprechend ebenfalls normal. Der Titrationswert in Fall 3 war wenig erhöht, bei den folgenden Fällen bestand eine verschieden hochgradige Niereninsuffizienz. Hierbei fanden wir im Phenoldestillat eine positive Millon-Probe und in der Oxysäurefraktion erhöhte Werte. Mit Ausnahme von Fall 5, 9, und 12, bei denen die Zunahme relativ gering war, zeigten die anderen Fälle starke Steigerung. Bei Fall 15 ergab die Oxysäurefraktion eine Zunahme um das 46 fache gegenüber der Norm, während der Blutharnstoff nur um das 10 fache gestiegen war. Die Fälle, die an echter Urämie zugrunde gingen, zeigten die stärksten Erhöhungen. Bei Vermehrungen der Oxysäuren ergab die Fraktion Gelbfärbung, die bei den höchsten Werten besonders stark war. Auch bei den Nephritiden ging der Ausfall der Proben und die Gelbfärbung der Oxysäurefraktion im großen und ganzen, wenn auch nicht streng mathematisch, parallel. Bei Fall 10 wurden freie und gebundene Oxysäuren getrennt bestimmt. Der Wert der freien war, wie wir das auch bei anderen Untersuchungen fanden, größer als der der gebundenen. Dabei geht aber die Gelbfärbung fast nur in die Fraktion der gebundenen, nicht in die der freien aromatischen Oxysäuren über. Die beiden in Tabelle 6 angegebenen Fälle von Anurie zeigen ebenfalls, wie erwartet, Verstärkungen sämtlicher Reaktionen, die denen bei der Niereninsuffizienz der Schrumpfnieren entsprechen.

Tabelle 7 enthält zunächst einige essentielle Hypertonien mit normaler Nierenfunktion. Die Werte sind dabei normal oder mäßig erhöht. Bei Fall 3—5 handelt es sich um dieselbe Patientin, die während unserer Beobachtung aus einer benignen zu einer malignen Sklerose wurde. Bei der letzten Untersuchung (5) sind bei einem die oberen Grenze der Norm nur wenig überschreitenden Blutharnstoff die Werte für die aromatischen Substanzen schon deutlich erhöht. Der Titrationswert beträgt das 4fache der Norm. Die Fraktion zeigt deutliche Gelbfärbung, und das Destillat gibt deutliche Phenolreaktion. Auch die nächsten Fälle (6 und 7 und 8 und 9) demonstrieren das Übertreten ins

Tabelle 5. *Nephritiden.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Chron. Nephritis | ø | 0,06 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: dauernd normal |
| 2 | Chron. Nephritis | ø | 0,12 | ø | ø | ø | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 16,6 mg-% |
| 3 | Herdnephr. (Streptokokken) | ø | 0,23 | ø | ø | Spur | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 26,5; Indican: |
| 4 | Luetische Schrumpfniere, kardial dekompensiert | + | 0,5 | ++ | +++ | — | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 212,5; Indic.: RN: 126; $\bar{\mathrm{U}}$: 8, Bestimmung im L chenblut |
| 5 | Chron. Nephritis | + | 0,2 | (+) | + | — | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 120 mg-%; Ind.: Bestimm. im Plas |
| 6 | Sekundäre Schrumpfniere | ++ | 0,8 | +++ | +++ | — | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 246 mg-%; Indi +++; RN: 14 |
| 7 | Sekundäre Schrumpfniere | ++ | 1,9 | +++ | +++ | — | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 284 mg-%; Indi ++++; RN: 1 |
| 8 | Derselbe Fall, einige Wochen später | +++ | 2,17 | +++++ | +++++ | stark | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 293 mg-%; Indi ++++; RN: 1 $\bar{\mathrm{U}}$: 10,9 |
| 9 | Subchron. Nephritis mit akutem Nachschub | Spur | 0,18 | Spur | + | Spur | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 150 mg-%; In can: (+) |
| 10 | Derselbe Fall, einige Wochen später | +++ | | | | | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 286 mg-%; In can: ++ |
| | a) freie Oxysäuren | | 0,76 | + | ++ | schwach | |
| | b) gebund. " | | 0,58 | ++ | +++ | stark | |
| 11 | Pyelonephrotische Schrumpfniere | +++ | 3,1 | ++ | +++ | stark | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 277,8 mg-%; In can: ++++; R 183 mg-% |
| 12 | Sekundäre Schrumpfniere | + | 0,309 | + bis ++ | ++ | mäßig | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 140 mg-%; In can: +; $\bar{\mathrm{U}}$: 7,79 |
| 13 | Endokarditis m. akuter diffuser Glomerulonephritis kurz vor dem Tode | +++ | 2,7 | +++ | +++ | — | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 378,5 mg-%; stimmung im G Blut |
| 14 | Derselbe Fall | +++ | 2,9 | ++++ | ++++ | — | Bestimmung im Ser |
| 15 | Sekundäre Schrumpfniere, echte Urämie | +++ | 4,6 | ++++ | ++++ | sehr stark | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 277; Ind.: ++ Xanthopr.: +++ Bestimmung im nic enteiweißten Ser |

Tabelle 6. *Anurien.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Prostatahypertrophie | + | 0,9 | +++ | +++ | — | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 225 mg-%; RN: 124 mg-%; Indican: +++ |
| 2 | Anurie nach Vergiftung | ++++ | 3,0 | +++++ | ++++ | stark | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 377 mg-%; Indican: +++++ |

Tabelle 7. *Essentielle Hypertonien und maligne Sklerosen.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Essent. Hypertonie | 0 | 0,23 | 0 | 0 | 0 | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 32,0 mg-% |
| 2 | Polycythämie mit Hypertonie | 0 | 0,07 | 0 | 0 | 0 | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 26 mg-% |
| 3 | Essent. Hypertonie | 0 | 0,24 | 0 | 0 | 0 | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 40,8 mg-% |
| 4 | Derselbe Fall, einige Wochen später | (+) | 0,19 | (+) | — | schwach | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 49,5 mg-% |
| 5 | Derselbe Fall, wieder einige Wochen später | ++ | 0,401 | +++ | +++ | deutlich | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 60,6 mg-% Indican: +; Xanthoprotein: ++ |
| 6 | Essent. Hypertonie | (+) | 0,07 | 0 | 0 | 0 | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 21,0 mg-% |
| 7 | Derselbe Fall, 2 Momate später | (+) | 0,21 | + | + | Spur | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 19,3 mg-% |
| 8 | Essent. Hypertonie, kardial dekompensiert | + | 0,043 | 0 | 0 | 0 | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 46,8 mg-% |
| 9 | Derselbe Fall, einige Wochen später | + | 0,890 | +++ | +++ | stark | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 75 mg-% |
| 10 | Maligne Sklerose | + | 0,320 | + | ++ | deutlich | $\overset{+}{\mathrm{U}}$: 153 mg-%; Indican: +; Xanthoprotein: ++ |

niereninsuffiziente Stadium, was auch hier die Reaktionen der Oxysäurefraktion deutlicher und früher demonstrierten als der Blutharnstoff. In dieser Hinsicht besteht eine Übereinstimmung mit dem Ausfalle der Indican- und Xanthoproteinprobe im enteiweißten Blut, die ebenfalls bei genuinen und auch bei sekundären Schrumpfnieren Niereninsuffizienz oft frühzeitig anzeigen[1]).

In Tabelle 8 sind einige Untersuchungen im Leichenblut zusammengestellt. Es können hier leichte Erhöhungen vorkommen, dieselben sind aber gering, wenn man sie mit den bei Niereninsuffizienz beobachteten vergleicht.

Tabelle 8. *Bestimmungen im Leichenblut.*

| Nr. | Diagnose | Phenole | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Staphylokokkensepsis | ø | 0,42 | + bis ++ | ++ | ø | $\overset{+}{U}$: 179,6 mg-% |
| 2 | Rachendiphtherie | ø | 0,11 | Spur | + | ø | |
| 3 | Exitus nach Unfall | ø | 0,11 | Spur | + | ø | $\overset{+}{U}$: 79 mg-% |

Tabelle 9. *Bestimmungen in Organen.*

| Nr. | Diagnose | Organ | Phenol | Fraktion der aromat. Oxysäuren | | | | Bemerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | |
| 1 | Staphylokokkensepsis | Leber | ø | 0,68 | + bis ++ | ++ | deutlich | $\overset{+}{U}$: 201,1 mg |
| 2 | Diphtherie | Gehirn | ø | 0,37 | + | + | deutlich | |
| 3 | Pyelonephrotische Schrumpfniere | Gehirn | + | 0,38 | ++ | +++ | deutlich | |
| 4 | Derselbe Fall | Leber | +++ | 5,2 | ++++++ | ++++++ | stark | |
| 5 | Subchron. Nephritis mit akutem Nachschub | Leber | | | | | | |
| | a) freie Oxysäuren | | — | 1,6 | +++ | ++++ | ø | |
| | b) gebund. „ | | + | 0,3 | + | ++ | stark | |
| | zusammen | | | 1,9 | | | | |
| 6 | Maligne Sklerose | Ödem, nicht enteiweißt | + | 0,95 | ++ | +++ | deutlich gelb | $\overset{+}{U}$: 177 mg- |

[1]) Das trifft jedoch nicht für alle Fälle zu.

Tabelle 9 zeigt, daß die aromatischen Oxysäuren, wie die Phenole, auch in Körperflüssigkeiten und Organe übergehen. Auch hier zeigt die isolierte Fraktion der aromatischen Oxysäuren die Gelbfärbung. Die freien Oxysäuren in der Leber überwiegen an Menge erheblich die gebundenen, während auch hier die Gelbfärbung wiederum nur in der Fraktion der gebundenen aromatischen Oxysäuren enthalten ist.

Tabelle 10. *Bestimmungen beim nephrektomierten Kaninchen.*

| Diagnose | Organ | Phenol | Fraktion der aromat. Oxysäuren mg-% NaOH titriert | Millon | Xanthoprotein | Gelbfärbung | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchen, 2 Tage nephrektomiert, zuvor war Nitrat injiziert worden | Leichenges.-Blut | + | 2,54 | +++++ | +++++ | deutlich | $\overset{+}{U}$: 329,2 mg-% |
| Desgleichen | Leber | — | 1,93 | +++ | +++ | deutlich | $\overset{+}{U}$: 380,4 mg-% |
| Desgleichen | Muskel | — | 1,0 | ++ | ++ | deutlich | $\overset{+}{U}$: 511,9 mg-% |

In Tabelle 10 sind einige Werte beim nephrektomierten Kaninchen im Blut und Organen zusammengestellt. Es fanden sich auch hier starke Erhöhungen.

Wir haben den Ätherrückstand der Fraktion, die etwa vorhandene Polyphenole enthalten mußte, wie schon oben erwähnt, stets auf Reduktion ammoniakalischer Silbernitratlösung geprüft. Normalerweise zeigte sich keine Reduktion, wenigstens dann nicht, wenn ein Filtrat, welches 100 ccm Blut entsprach, verarbeitet wurde. Wenn wir von von sehr großen Blutmengen (700 ccm) ansgingen, reduzierte die Fraktion der nichtflüchtigen Phenole auch beim Normalen ammoniakalische Silbernitratlösung. Bei Niereninsuffizienz mit Steigerung der Reaktionen in der Fraktion der aromatischen Oxysäuren und mit positiver Millon-Probe im Destillat des hydrolysierten Blutes war die Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung deutlich und manchmal stark positiv. Im großen und ganzen ging der Ausfall dieser Probe dem Verhalten der anderen aromatischen Körper parallel.

Wir haben versucht, die Xanthoproteinreaktion in der nach *Baumann* isolierten Fraktion der aromatischen Oxysäuren auch quantitativ auszuwerten. Wir gingen dabei so vor, daß wir die Oxysäuren aus 240 ccm Blutfiltrat, entsprechend 80 ccm Blut, isolierten und zuletzt den Ätherrückstand in 15 ccm Wasser auflösten. Die Färbung der Fraktion wurde durch Zinkstaub und Säure zerstört. Die Xanthoproteinreaktion

wurde nach den Angaben von *Becher*[1]) in 2 ccm der Lösung angestellt. Es wurde jedesmal ein Blindversuch gemacht, bei dem statt Salpetersäure Wasser genommen wurde. Dabei kann eine minimale Gelbfärbung noch auftreten, deren Wert colorimetriert und bei der Bestimmung abgezogen wurde.

Tabelle 11. *Xanthoproteincolorimeterwerte.*

| Nr. | Diagnose | Xanthoprotein Color. Wert | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 1 | Mitralininsuffizienz | 0 | $\overset{+}{\text{Ü}}$: 42 mg-% |
| 2 | Chronische Nephritis ohne Niereninsuffizienz | 0 | $\overset{+}{\text{Ü}}$: 36,5 mg-% |
| 3 | Akute Nephritis | 0 | $\overset{+}{\text{Ü}}$: 51 mg-% |
| 4 | Sekundäre Schrumpfniere | 58 | $\overset{+}{\text{Ü}}$: 181 mg-% |
| 5 | Sekundäre Schrumpfniere. Bestimmung im nichtenteiweißten Blut | 175 | |
| 6 | Derselbe Fall, Bestimmung im Gesamtblutfiltrat | 92 | $\overset{+}{\text{Ü}}$: 238 mg-% |
| 7 | Sekundäre Schrumpfniere | 104 | $\overset{+}{\text{Ü}}$: 288 mg-% |

Tabelle 11 gibt die Xanthoproteincolorimeterwerte bei verschiedenen Erkrankungen mit und ohne Niereninsuffizienz an. Während die 3 ersten Fälle unter den hier verwandten quantitativen Verhältnissen überhaupt noch keine positive Xanthoproteinreaktion ergeben, zeigen die Niereninsuffizienzen (Fall 4—7) eine ziemlich stark positive Reaktion. Die Xanthoproteincolorimeterzahl gibt ein Maß für die Menge der in der Fraktion enthaltenen aromatischen Säuren, insbesondere der Tyrosinderivate. Auch die Tabelle 11 zeigt, daß der Anstieg der aromatischen Oxysäuren gegenüber der Norm bei Niereninsuffizienz besonders hochgradig im Vergleich zum Harnstoff ist.

## *Zusammenfassung.*

Die Fraktion der aromatischen Oxysäuren wird bei verschiedenen Erkrankungen im Blut isoliert. Die Stärke derselben wird einmal aus dem Ausfall der Millon- und Xanthoproteinprobe geschlossen und andererseits durch Titration mit $^{n}/_{100}$ Natronlauge festgestellt.

[1]) *Becher*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 46; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48**, 159. 1925.

Es wurden Untersuchungen darüber ausgeführt, welche Säuren in der isolierten Fraktion sonst noch vorkommen können.

Geringe Zunahmen zeigen die aromatischen Oxysäuren bei einigen Infektionskrankheiten, Herzinsuffizienz und Lebercirrhose. Etwas stärkere Erhöhungen fanden wir im Coma diabeticum.

Die stärksten Zunahmen zeigen sich bei Niereninsuffizienz. Nierenkranke und essentielle Hypertonien ohne Funktionsstörungen hatten normale Werte. Beim Übergang von Nierensklerosen vom benignen ins maligne Stadium fanden wir mehrfach Vermehrung der aromatischen Oxysäuren schon frühzeitig und vor dem Harnstoffanstieg.

Die aromatischen Oxysäuren häufen sich bei Niereninsuffizienz auch in den Geweben an.

---

(Aus der II. medizinischen Universitäts-Klinik in Wien. — Prof. *N. Ortner.*)

# Über das Verteilungsverhältnis der Eiweißkörpergruppen des Blutplasmas und Harnes bei Nierenkranken.

Von
**V. Kollert** und **W. Starlinger.**

*(Eingegangen am 22. Mai 1926.)*

## A. Fragestellung.

### *1. Vorbemerkung.*

In der Literatur gelten als wichtigste Gruppen der Eiweißkörper menschlicher Organflüssigkeiten das sog. „Fibrinogen", „Serumglobulin", und „Serumalbumin"; ihre fraktionierte Darstellung erfolgte bisher sowohl auf verschiedener Trennungsgrundlage (Aussalzungsart) als auch mittels verschiedener Methodik (Wägungs-, Stickstoffbestimmung, optische Verfahren, kombinierte Refrakto-Viscosimetrie)[1]. Da nun nachgewiesenermaßen einerseits die verschiedenen gebräuchlichen Aussalzungsverfahren kein regelmäßig gleiches Wirkungsausmaß besitzen, andererseits einige meist verwendete technische Methoden mit unvermeidbaren, weil prinzipiellen Fehlermöglichkeiten behaftet sind, erscheint die Forderung berechtigt, die zur angegebenen Fragestellung vorliegende Literatur in Hinsicht auf die verwendete Trennungsgrundlage und Methodik zu prüfen: denn erst dann kann eine vergleichende Bewertung der vorliegenden Befunde und Feststellung bisheriger Ergebnisse zur Durchführung kommen.

Die Notwendigkeit dieser kritischen Sichtung ergibt sich für uns überdies auch in eigener Sache, da wir in einigen vorausgehenden Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung ebenfalls eine unzureichende Methodik in Anwendung brachten, nachdem zu dieser Zeit eine eigene oder fremde zusammenfassende experimentelle Kritik der in Betracht kommenden Verfahren noch nicht vorlag.

Die Prüfung der bereits vorliegenden Literaturangaben wird von folgenden Gesichtspunkten (hinsichtlich deren Begründung auf die eingangs angegebenen methodischen Arbeiten verwiesen werden darf) ausgehen müssen:

---

[1]) S. die systematischen Untersuchungen von *W. Starlinger* und von *Starlinger* und *Hartl.*

1. Die Bestimmung der gerinnungsfähigen Eiweißkörper, des sog. „Fibrinogens" bzw. „Fibrins" darf niemals im Vollblut erfolgen, da in diesem Falle eine Entfernung der im Gerinnsel eingeschlossenen zelligen Bestandteile unmöglich gelingt: Die Abscheidung dieser Fraktion muß daher entweder im zell- und plättchenfreien Nativplasma durch Spontangerinnung oder im Salzplasma durch Recalcification (bei entsprechender Berücksichtigung der stattgehabten Verdünnung) erfolgen; die in beiden Fällen abgeschiedene Eiweißmenge zeigt quantitative Übereinstimmung. Salzfraktionierung durch $Am_2SO_4$ (28 Vol.-%) ergibt nicht die eigentliche Gerinnungsfraktion, sondern überdies noch einen Teil leichtest fällbarer „Globuline", des sog. „Fibrinoglobulins"; Salzfraktionierung durch NaCl (Halbsättigung) vermittelt überhaupt keine quantitative Darstellung der Gerinnungsfraktion.

$Am_2SO_4$, $MgSO_4$ und $Na_2SO_4$ besitzen in gleichwertigen Konzentrationen (zum mindesten in pathologischen Substraten) keine regelmäßig reproduzierbare gleiche Fällungswirkung: Befunde, welche mit Hilfe derartig verschiedener Aussalzungsverfahren erhoben wurden, können also nicht untereinander verglichen werden. Die am einfachsten und zuverlässigten reproduzierbare Fraktionierung gelingt mit Hilfe des $Am_2SO_4$ in Halb- und Ganzsättigung. Diese Fraktionierung vermag daher die einwandfreieste Trennungsgrundlage abzugeben.

2. Als zureichend exakte technische Methoden können nur die Wägungs- und Stickstoffbestimmung (ev. auch die Nephelometrie bei geeigneter Anwendung) in Betracht gezogen werden. Die am meisten angewendeten optischen Methoden (Refraktometrie und Interferometrie) sowie die kombinierte Viscosi-Refraktometrie besitzen grundsätzliche Fehlerquellen (Inkonstanz der als Berechnungsgrundlage dienenden spezifischen Refraktion), oder haben noch keinen genügenden Ausbau gefunden (Diaphanometrie, Colorimetrie).

Die eigene Definition der Eiweißkörpergruppen unterscheidet also unter Vermeidung der „im Streit der Meinungen stehenden" von verschiedenen Autoren verschieden verstandenen Begriffe: „Fibrinogen", „Globulin", „Albumin", 1. die „Gerinnungsfraktion" (GF) (entsprechend der im zell- und plättchenfreien nativen Substrat durch Spontangerinnung zur Abscheidung kommenden Eiweißmenge, 2. die $Am_2S0_4$ Halb- (AHF) und Ganzsättigungsfraktion (AGF) (entsprechend den nach Entfernung der GF durch Halb- und Ganzsättigung mit $Am_2S0_4$ ausgefällten Eiweißmengen).

Als technische Methodik wird für alle drei Fraktionen nur die Wägungsbestimmung in Anwendung gebracht. Auf Einzelheiten wird im experimentellen Abschnitt zurückzukommen sein.

Schließlich muß besonders darauf hingewiesen werden, daß *Einzel*beobachtungen keine genügende Beurteilungsgrundlage vermitteln; denn sie halten jeweils nur *einen* Punkt der Kurve eines pathologischen Vorganges fest und geben bei Nebeneinanderstellung ohne genügende Berücksichtigung des entsprechenden klinischen Augenblickszustandes ein falsches Bild und vielfach scheinbare Widersprüche; ein Nierenkranker z. B. kann auch innerhalb kürzerer Zeitabschnitte ein ganz verschiedenes Verhalten seines Stoffwechselchemismus aufweisen, welches erst Sinn bei genauer Parallelbeobachtung des klinischen Verlaufes

und des jeweils geprüften Reaktionschemismus gewinnt: Es werden also möglichst reichliche Serienbeobachtungen am gleichen Kranken bei eingehender klinischer Beobachtung des Krankheitsverlaufs erwünscht und notwendig sein.

### 2. *Bisher vorliegende Literatur und ihre Kritik.*

Die zur gegebenen Fragestellung vorliegenden Beobachtungen werden daher im folgenden in möglichster Kürze zuerst hinsichtlich verwendeter Trennungsgrundlage und Methodik sowie Zahl und Art der untersuchten Fälle zusammengestellt und hernach gemäß den vorausgestellten Grundsätzen einer kritischen Prüfung unterzogen werden: Berücksichtigung sollen dabei unter Außerachtlassung der daran geknüpften Theorien lediglich die gefundenen Tatsachen finden.

1. Hinsichtlich des Verhaltens der Eiweißkörper im Vollblut, Blutplasma oder Blutserum wurde gefunden von:

*Limbeck-Pick* (bei $Am_2SO_4$-Fraktionierung und Gravimetrie im Serum) in 9 Fällen von „chronischer Nephritis“ Vermehrung und Verminderung des „Globulins“ (71—9% des Gesamtserumeiweißes).

*Pfeiffer* (bei Stickstoffbestimmung des im recalcifizierten Salzplasma abgeschiedenen Gerinnsels) in einem Falle von urämischer Scharlachnephritis ein „normaler Fibrinwert“.

*E. Freund* (mit nicht näher beschriebener Methodik) bei 16 Fällen von chronischer parenchymatöser Nephritis mit Ödem ein Verhältnis der Globuline zu den Albuminen des Serums wie 1 : 2—3, während in den Kontrollfällen ein Verhältnis 1 : 1—1·5 festgestellt worden war.

*Kollmann* (bei Gravimetrie des aus Vollblut abgeschiedenen Gerinnsels) in 3 Fällen von Schwangerschaftseklampsie eine Vermehrung des „Fibrins“ gegenüber normalen Schwangeren.

*Dienst* (1) (bei gleicher Methodik) in 3 Fällen von Schwangerschaftseklampsie ein gleiches Resultat.

*Erben* (bei gleicher Methodik) in 3 Fällen von „chronischer Nephritis“ eine Vermehrung des „Fibrins“ und (bei $Am_2SO_4$-Fraktionierung und Gravimetrie im Serum) eine Vermehrung des „Globulins“.

*Lewinski* (bei Stickstoffbestimmung und NaCl-Fraktionierung im Salzplasma) in 3 Fällen von Schwangerschaftseklampsie und 1 Fall von Urämie Vermehrung des „Fibrins“ und (bei Stickstoffbestimmung und $MgSO_4$-Fraktionierung im Serum) Vermehrung des „Globulins“.

*Krösing* (bei N-Bestimmung des im recalcifizierten Salzplasma abgeschiedenen Gerinnsels) in 21 Fällen von Schwangerschaftsnephritiden eine Vermehrung des „Fibrins“ gegenüber normalen Schwangeren.

*Epstein* (mit nicht näher beschriebener Technik) nach Untersuchung eines Normalfalles und 12 Nierenkranker:

Im Serum von parenchymatösen Nephritikern sinkt die Menge des Serumeiweißes unter den normalen Wert: in einem Falle wurde nur $^1/_3$ des normalen Wertes gefunden. Bei 2 parenchymatösen Nephritiden war eine ausgesprochen relative (einmal auch absolute) Globulinvermehrung und eine (einmal auch absolute) Verminderung der Albuminfraktion. In einem dieser Fälle war das Globulin zwar absolut normal, machte aber 95% des Gesamteiweißes aus. Bei 4 Fällen von interstitieller Nephritis waren die Ergebnisse gleichförmig. Das Gesamteiweiß und das

Verhältnis Globulin : Albumin waren innerhalb normaler Grenzen, die Globuline eher etwas spärlicher als in der Norm. Die Ergebnisse bei 6 Mischfällen lagen in der Mitte zwischen den beiden zuerst erwähnten Gruppen.

*Dienst* (2) (bei Gebrauch der Methodik *Lewinskis*) bei 42 Fällen von Eklampsie und 6 Fällen von Schwangerschaftsnephritis eine Vermehrung des „Fibrins" und Verminderung des „Globulins" gegenüber normalen Schwangeren.

*Munk* (bei ungenügender Angabe der Technik, der Zahl der Fälle und der zahlenmäßigen Ergebnisse) bei Lipoidnephrosen das Verhältnis der $^1/_3$-Sättigungsfraktion (Euglobulin) zu der Gesamtmenge des Serums sowie zu der des Pseudoglobulins ($^2/_3$-Sättigungsfraktion) und des Serumalbumins stets erhöht, die Menge der letzteren Fraktion dagegen geringer als im Serum eines gesunden Menschen.

*Gram* (bei Gravimetrie des im recalcifizierten Salzplasma abgeschiedenen Gerinnsels) in 23 Fällen von „chronischer Nephritis" (teils mit „Lungenkomplikationen") Vermehrung des Fibrins.

*Fodor-Fischer* (bei N-Bestimmung und $MgSO_4$-Fraktionierung im Serum) bei einem Fall von Nephrose, 2 Fällen von „subchronischer Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag" stark erhöhte, bei 2 Fällen von akuter Glomerulonephritis und 3 Stauungsnieren erhöhte und normale Werte des „Globulins".

*Linder, Lundsgard, van Slyke* (bei N-Bestimmung und $Na_2SO_4$-Fraktionierung im Serum) eine relative Verminderung des „Albumins" bei 12 und 13 Glomerulonephritiden, 2 Nephrosen und 2 „funktionellen Albuminurien", keine Verminderung der 3 Nephrosklerosen.

*Rusznyák* (bei Nephelometrie und $Am_2SO_4$-Fraktionierung des Salzplasmas) bei 4 Nephrosen und 2 Amyloidosen sehr starke Vermehrung des „Fibrinogens" und „Globulins".

*Petschacher* und *Hönlinger* (bei $MgSO_4$-Fällung und Refraktometrie) in drei Fällen von akuter hämorrhagischer Herdnephritis und 4 Fällen von akuter diffuser Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag bei normalem Gesamteiweiß des Serums 6 mal einen Globulinprozentgehalt zwischen 26 und 35. Einmal war er auf 43% vermehrt, was auf eine absolute Verminderung des Serumalbumins bezogen wird. Bei 15 chronischen Glomerulonephritiden: Hohes Gesamteiweiß bei Übergang in sekundäre Schrumpfniere, Tendenz zur Erniedrigung bei vorhandener nephrotischer Komponente. Bei allen Fällen war der relative Globulingehalt an der oberen Grenze der Norm oder erhöht. Bei 22 Fällen von sekundärer Schrumpfniere bzw. Urämien fast durchwegs hohe Konzentration der Serumeiweißkörper, Erhöhung des relativen Globulingehaltes. Bei 19 Fällen mit Nephrosklerosen bzw. Hypertonien vorwiegend normale Befunde.

*Preissecker* (bei Refraktometrie im Nativplasma) bei 2 leichten Eklampsiefällen 0,36 und 0,39, bei 2 schweren aber genesenen Fällen 0,18 und 0,24, bei einem tödlich endigenden Eklampsiefall 0,09 g/% Fibrinogen. Das Globulin-Albuminverhältnis im Serum (bei Viscosi-Refraktometrie) betrug in diesen Fällen 60 : 40, 52 : 48, 60 : 40, 50 : 50, 64 : 36. Das Eiweiß des Serums schwankte zwischen 6,25 und 7,70 g/%.

2. Hinsichtlich des Verhaltens der Eiweißkörpergruppen im Harn wurde gefunden von:

*Senator* (bei quantitativer Schätzung des $CO_2$-Niederschlages = „Paraglobulins") bei 6 Amyloidosen sehr starke, bei 3 akuten Scharlach- bzw. Diphtherienephritiden starke, bei 13 „chronischen Nephritiden" und 5 Stauungsnieren geringe Fällung.

*Hofmann* (bei Gravimetrie und $MgSO_4$-Fraktionierung) in 46 (teilweise serienmäßig verfolgten) Fällen Eiweißquotienten $\left(\frac{Alb}{Glob}\right)$ von 0,5—10,0 mit dem Ergebnis,

daß zwar bei jeder Nierenkrankheit jeder Eiweißquotient vorkommen könne, ein Ansteigen (= Globulinverminderung), aber mit klinischer Besserung einhergehe.

*Csatáry* (1) (bei Gravimetrie und $Am_2SO_4$-Fällung) in 34 größtenteils serienmäßig (mit 245 Analysen) verfolgten Fällen Eiweißquotienten von 0,3—53,0 mit dem Ergebnis, daß bei Amyloidosen niederste, bei Nephrosklerosen höchste Quotienten zur Beobachtung kommen und ein Ansteigen derselben klinischen Besserung entspricht.

*Dieballa* und *v. Kéthly* (Eiweißbestimmung durch Wägen nach Hitzekoagulation, Methodik der Globulinbestimmung nicht erwähnt), bei 55 Nierenkranken mit einer Eiweißtagesmenge zwischen 0,016 und 24,145 g 39 mal eine Globulinausscheidung im Harne zwischen 0,1273 und 4,917 g.

*Joachim* (bei N-Bestimmung und $Am_2SO_4$-Fraktionierung) eine außerordentliche Vermehrung des „Euglobulins" in 1 Falle von Amyloidose.

*Gross* (bei N-Bestimmung und $Na_2SO_4$-Fraktionierung) in 2 Fällen von orthostatischer Albuminurie ein auffallend niederer Eiweißquotient, im übrigen bei 27 Fällen von Amyloid-, Stauungsnieren, akuten und chronischen Nephritiden wechselnde Quotienten.

3. Hinsichtlich des wechselseitigen Verhaltens der Eiweißkörpergruppen im Blutplasma (Serum) *und* Harn wurde gefunden von:

*Csatáry* (2) (bei Gravimetrie und $Am_2SO_4$-Fällung im Serum und Harn), in 10 Fällen kein konstantes Verhältnis zwischen dem Serum- und Harnquotienten.

*Cloetta* (bei Gravimetrie und $MgSO_4$-Fällung im Serum und Harn) in 5 Fällen kein gleiches Verhalten von Serum und Harnquotienten; bei genauer Durchsicht der *Cloetta*schen Befunde scheint uns jedoch eine Beziehung insofern zu bestehen, als den niederen und hohen Quotienten im Serum auch die niederen und hohen Quotienten im Harn zugeordnet werden.

*Wir selbst* (l. c) fanden in einer ersten Versuchsreihe (bei refraktometrischer Bestimmung des „Fibrinogens" im Hirudinplasma) einerseits sehr hohe Werte bei 6 Nephrosen und mehr minder erhöhte bis normale bei restlichen 14 Fällen von Nierenkrankheiten und Stauungsnieren, andererseits in allen diesen Fällen bei zweimaliger Untersuchung im Laufe eines Tages ein gleichsinniges Verhalten (Ansteigen oder Abfallen) des „Fibrinogens" und Gesamtharneiweißes.

In einer zweiten Versuchsreihe bei gleicher Bestimmung des „Fibrinogens", refrakto-viscosimetrische Bestimmung der „Globuline" und „Albumine" und Verwertung von weiteren 21 Fällen von Nephrosen, Nephritiden und Nephrosklerosen, 6 Stauungsnieren und 8 orthostatischen Albuminurien konnten wir feststellen, daß bei der ersten Gruppe ein sicherer, bei der zweiten Gruppe ein fraglicher, bei der dritten Gruppe kein Zusammenhang zwischen Eiweißkörperverhältnis im Blut und Eiweißkonzentration im Harn im Sinne eines Parallelismus hoher „Fibrinogen"- und „Globulin"-Werte und starker Albuminurie zur Beobachtung kommt.

Die kritische Bewertung dieser Beobachtung darf feststellen:

Es wurden durchgeführt:

1. Exakte Bestimmungen der Gerinnungsfraktion im Plasma von *Pfeiffer*, *Krösing*, *Gram*, *Rusznyák*, nicht hinreichend exakte von *Kollmann*, *Dienst*, *Erben* (Abscheidung im Vollblut!), nicht vergleichbare von *Lewinski*, *Dienst* (NaCl-Fraktionierung);

2. Exakte Bestimmung der $Am_2SO_4$-Halbsättigungsfraktion und $Am_2SO_4$—Ganzsättigungsfraktion im Blutserum von *Limbeck-Pick*, *Erben*, *Rusznyák*, nicht vergleichbare von *Lewinski*, *Dienst*, *Fodor-*

*Fischer*, *Petschacher-Hönlinger* ($MgSO_4$!) und *Linder-Lundsgard-Slyke* ($Na_2SO_4$), sowie *Epstein*, *Munk* (ungenügende technische Angaben).

3. Exakte Bestimmungen der AHF und AGF im Harn von *Csatáry*, *Joachim*, nicht hinreichend exakte von *Senator* (keine quantitative Methodik!), nicht vergleichbare von *Hofmann* ($MgSO_4$!); *Groß* ($Na_2SO_4$), *Dieballa* und *Kéthly* (ungenügende technische Angabe).

4. Exakte Bestimmungen der AHF und AGF in Serum und Harn von *Csatáry*, nicht vergleichbare von *Cloetta* ($MgSO_4$).

5. Unsere eigenen sowie *Preisseckers* Bestimmungen der Gerinnungsfraktion im Hirudin- bzw. Nativplasma mittels der Refraktometrie und der „Globuline und Albumine" im Serum mittels der Viscosi-Refraktometrie müssen ebenfalls als nicht hinreichend exakt bezeichnet werden, während die Bestimmung des Gesamteiweißes im Harn mit Hilfe der Stickstoffanalyse einwandfrei genannt werden kann. Doch darf folgendes bemerkt werden: Obwohl den refraktometrischen Bestimmungen der GF wie allen refraktometrischen Eiweißanalysen der prinzipielle Fehler der inkonstanten spezifischen Refraktion anhaftet, kommt dieser Mangel innerhalb der Fragestellung unserer früheren Arbeiten insofern wenig zur Geltung, als einerseits die Feststellung des Parallelismus zwischen hohen Konzentrationen der GF im Plasma und Eiweißkonzentrationen im Harn innerhalb *eines* Tages erfolgte eine Änderung der spezifischen Refraktion der GF im gleichen Individuum während *eines* Tages aber kaum angenommen werden kann (zum mindesten bisher nicht beobachtet wurde), andererseits die von uns erstmalig beschriebenen enormen Erhöhungen der Konzentrationen der GF besonders bei Nephrose ein derartiges Ausmaß erreichen, daß selbst starke Differenzen der spezifischen Refraktion keine prinzipiellen Fehlresultate bewirken können. Die von uns mittels der refraktoviskosimetrischen Methodik gefundenen Werte der „Globuline und Albumine" hingegen müssen wir als durchaus unzuverlässig bezeichnen.

### 3. *Die vorläufigen Ergebnisse*

aller bisherigen verwertbaren Beobachtungen können also folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Die GF des Plasmas ist besonders bei Nephrosen und Amyloidosen stark erhöht und erreicht auch bei Nephritiden in der Regel übernormale Werte; bei Nephrosklerosen und Stauungsnieren erlaubt das vorhandene Beobachtungsmaterial noch keinen klaren Einblick, doch scheinen neben normalen namentlich bei letzteren auch erhöhte Werte vorzukommen; bei orthostatischen Albuminurien dürften in der Regel normale Verhältnisse herrschen; bei „febrilen Albuminurien" und manchen anderen passageren („funktionellen") Albuminurien scheinen erhöhte Werte wahrscheinlich.

Die beobachteten Erhöhungen müssen als absolut bezeichnet werden, da sie durch Bluteindickung niemals zustande gebracht werden könnten.

2. Die AHF dürfte bei Nephrosen und Amyloidosen, wahrscheinlich auch bei Nephritiden in der Regel erhöht sein, doch muß das vorliegende Beobachtungsmateriel als durchaus ungenügend bezeichnet werden, um auch nur einigermaßen sichere Aussagen machen zu können. Ebenso steht die Entscheidung aus, ob eine Steigerung der AHF als absolute Vermehrung oder relative Erhöhung gegenüber der absolut verminderten AGF aufzufassen ist.

3. Über das Verhältnis der GF zu den $Am_2SO_4$-Fraktionen liegen bisher keine zuverlässigen und einigermaßen genügend umfangreichen Beobachtungen vor.

4. Das Gesamteiweiß des Blutplasmas ist vor allem bei den Nephrosen deutlich und regelmäßig, bei Nephritiden öfters herabgesetzt; in welchen Stadien der Krankheit es bei letzteren zur Konzentrationsverminderung kommt, ist ebenso wie bei der Erhöhung der GF noch nicht bekannt. Bei Nephrosklerosen und orthostatischen Albuminurien scheinen in der Regel normale Gesamteiweißkonzentrationen zu herrschen. Die Verhältnisse bei Stauungsnieren und passageren Albuminurien scheinen wechselnd, sind jedenfalls nicht geklärt.

In diesem Zusammenhang sei auf eine Beobachtung hingewiesen, der im Falle genügender Sicherstellung große Bedeutung zukommen müßte: Es wurde von *Susani* in bisher nicht veröffentlichten (refraktometrischen) Untersuchungen an unserer Klinik bei Amyloidosen neben mehr minder stark erhöhter GF im Gegensatz zum Verhalten bei Nephrosen nicht nur keine Verminderung, sondern sogar eine oft auffallende Vermehrung des Gesamteiweißgehaltes (bis über 10 g/%) festgestellt, ein Befund, der auch von uns regelmäßig in einigen, wegen Anwendung der refraktometrischen Methodik ebenfalls nicht mehr publizierten Fällen bestätigt wurde. Er erscheint also der Nachprüfung mit exakter Methodik besonders bedürftig, da auf diese Weise eine Möglichkeit der oft so schwierigen Abgrenzung amyloider Veränderungen von der reinen Nephrose eröffnet erscheint.

5. Im Harn dürfte (wenn direkte Blutung ausgeschlossen werden kann) kaum je gerinnungsfähiges Eiweiß erscheinen; bei Amyloidosen und orthostatischen Albuminurien scheinen oft auffallende Erhöhungen der AHF vorzukommen; im übrigen sind die Verhältnisse noch sehr ungeklärt. Als ziemlich sicher darf die fortschreitende relative Abnahme der AHF gegenüber der AGF bei klinischer Besserung des pathologischen Zustandes gelten.

6. Über das Wechselverhältnis der Eiweißkörpergruppen im Plasma und Harn können keine sicheren Aussagen auf Grund der vorliegenden unzulänglichen Beobachtungen gemacht werden; doch scheinen im allgemeinen bei hohen Konzentrationen der GF (vielleicht auch der AHF) im Plasma hohe Gesamteiweißkonzentrationen im Harn zu bestehen.

Es kann demnach gesagt werden, daß einerseits bereits wichtige Tatsachen als völlig gesichert gelten dürfen, andererseits aber die meisten Fragestellungen auf Grund des dürftigen Beobachtungsmaterials kaum formuliert, geschweige entschieden werden können. Es ist verständlich, daß sich derartige Entscheidungen auf sehr viele Untersuchungen stützen müssen.

## B. Neue experimentelle und klinische Beobachtungen.

I. Die *Methodik* der quantitativen Bestimmung der Eiweißkörpergruppen im Plasma wurde entsprechend den Anweisungen der eigenen Technik durchgeführt.

Bei der Verarbeitung des Harnes wurde in der Weise vorgegangen, daß nach mehreren Stunden Beobachtung, währendwelcher keine Spontangerinnung eintrat, das Sediment scharf abzentrifugiert und darauf das klare Zentrifugat einerseits ohne vorherige Verdünnung mit $Am_2SO_4$ halbgesättigt, andererseits nach vorheriger Ansäuerung und Besalzung unmittelbar im kochenden Wasserbad koaguliert wurde; der AHF-Niederschlag der ersten Probe wurde nach einigen Stunden durch Schleicher-Schüll-Blauband-Filter entfernt und das klare Filtrat in bekannter Menge nach Ansäuerung ebenfalls im kochenden Wasserbad koaguliert. Das gefällte Eiweiß wurde in vorgewogene Schleicher-Schüll-Blauband-Filter gesammelt, bis zur negativen $BaSO_4$-Reaktion mit Wasser, darauf mit Alkohol und Äther gewaschen, bei 105° 1 Stunde getrocknet und auf der Torsionswage gewogen. Die verwendeten Ausgangsmengen des Harns entsprachen der Höhe der Albuminurie, deren Ausmaß vorher geschätzt wurde, in der Weise, daß die zur Wage kommenden getrockneten Eiweißmengen zwischen 20 und 50 mg schwankten. Die Größe der AHF ergab sich rechnerisch aus der Differenz zwischen Gesamteiweißgehalt und AGF.

Die Analysen wurden vielfach doppelt ausgeführt und ergaben die bekannte (l. c.) geringe Fehlabweichung im Plasma und in gleicher Weise im Harn.

Die Blutentnahme erfolgte fast ausnahmslos früh, nüchtern, und bei Bettruhe der Kranken. Nur bei einigen Untersuchungen wurde aus äußeren Gründen 2 Stunden vor der Blutentnahme ein Frühstück, bestehend aus ca. 200 g Milch mit einer Semmel, verabreicht. Die untersuchte Harnportion entsprach dem Zeitraum von 30 Minuten mit eingeschlossener, ungefähr die Mitte haltender Blutentnahme.

### *II. Krankengeschichten.*

*Abkürzungen:*

Pl/Er = Verhältnis des Plasmas zu den Erythrocyten im Hämatokrit.
GF = Gerinnungsfraktion.
AHF = Ammoniumsulfathalbsättigungsfraktion.
AGF = Ammoniumsulfatganzsättigungsfraktion.
Kl.D = Klinische Daten am Tage der Plasmauntersuchung.
VD = Maximale Verdünnung im Volhardschen Versuche nach Zufuhr von 1000 ccm Wasser.
KZ = Maximale Konzentration im Durstversuch.
WR = Wassermann.
RN = Reststickstoff in mg/%.
MSZ = Mittlere Senkungszeit der Erythrocyten in Minuten pro 6 mm.
RR = Riva-Rocci (mm Hg, systolischer Wert).
RöH = Röntgenbefund des Herzens.

1. Sekyr. M. (19 J., W.). Dg.: *Nephritis chron. secundi stadii.* Lues congenita. Catarrhus chron. cavi frontalis.

| Datum | Blut | | | | Harn |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHS | AGS | |
| 22. VI. 1925 | 55/45 | 0,65 | 2,00 | 3,86 | 0,040 |
| 30. VI. 1925 | 58/42 | 0,58 | 2,33 | 4,02 | Spur |
| 13. VII. 1925 | 56/44 | 1,09 | 3,08 | 3,16 | 0,055 |

Befunde: WR ++++, RN 26. VI. 80; 11. VII. 76. RR 90—110. VD 1006, KZ 1020, MSZ 18. Tonsillen 0. RöH: Vermehrte Rundung des linken Ventrikels. Milz 0. Fundi 0. Sediment: Erythrocyten 0, Lipoide 0, Ödeme 0.

2. Petru. E. (57 J., W.). Dg.: *Nephrosclerosis progressa.* Atheromatosis aortae. Hypertr. ventr. sin. cordis. Lues tertii stadii. Gumma omenti?

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 8. VIII. 1925 | 55/ 45 | 0,36 | 2,53 | 4,43 | Spur | afebril |
| 15. VIII. 1925 | — | — | 3,93 | 3,90 | 0,075 | Diurese 1400 |

Befunde: WR ++. RN 8. VIII. 62; RR 210; VD 1002, KZ 1018. Tonsillen 0. RöH in toto vergrößert. Milz: scharfrandig, derber Pol. Auge: Neuroretinitis leichten Grades. Sediment: Zylinder, Leukocyten. Ödeme 0. Blut: 7000 Leukocyten.

3. Irsch., A. (59 J., W.). Dg: *Nephrosclerosis progressa.* Mesaortitis luica. Dilatatio cordis totius. Dementia (P.P.?) Laesio auris int.; Hyperaem. pass. pulmonum. Cystitis chron.

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 5. VIII. 1925 | 52/48 | 0,42 | 4,09 | 4,27 | 0,040 | afebril |
| 15. VIII. 1925 | 56/44 | 0,44 | 4,16 | 4,40 | 0,025 | Diurese 1000 |

Befunde: WR ++++ (ebenso Liquor). RN 10. VIII. 88, 18. VIII. 40; RR 155; KZ 1022; Tonsillen 0. Milz perkutor. bis Rippenbogen. Retinitis adspectus diabetici (keine Glykosurie, keine Hyperglykämie). Sediment: Leukocyten, keine Erythrocyten. Ödeme 0. Argyll Robertson +.

4. Hierländ., R. (35 J., M.). Autoptische Dg: *Nephropathia arterio-arteriolosclerotica.* Cicatrices myomalacicae multiplices cord. Hyperaemia visc. Oedema-anasarca universale.

Plasma

| Datum | GF | AHF | AGF |
|---|---|---|---|
| 12. I. 1925 | 0,59 | 2,12 | 3,08 |

Harn nicht genau bestimmt, am 12. I. 5‰ Essbach.

Befunde: WR ++++ RN 44; RR 165. Albuminurie bis 12‰; Sediment: Lipoide +.

5. Schmid, O (51 J., M.). Dg: Dilatatio cordis totius. Dilatatio aortae ascendentis. *Hyperaemia pass. renum.* Tabes dorsalis. Gumma costae II. Cirrhosis hepatis. Iridocycl. san. Arthritis deformans. Intersexueller Typus.

| Datum | Blut | | | | Harn |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | |
| 22. VI. 1925 | 53/47 | 0,38 | 2,60 | 2,71 | 0,020 |

Befunde: WR ++; RR 105; Milz hart, Ascites, Hydrothorax.

6. Buchn. M. (27 J., W.). Dg: Lues probab. congenita. Paratyphus B. Peribronchitis chron. spec. lobi infer. dextri non progred., non aperta. *Albuminuria febrilis.*

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 30. VII. 1925 | 56/44 | 0,60 | 4,28 | 3,95 | 0,220 | febril bis 38,5, 4 Stühle, Sediment einzelne Erythrocyten, keine renalen Elemente, 13 700 Leukocyten. |

Befunde: WR? (Im Anschluß an vorausgegangene Malariakur). RN 30. RR 90. Milz vergrößert, weich. Auge 0. Ödeme 0.

7. Zmerzlik., A. (35 J.). Dg: *Nephrosis luica,* chron. Tuberculosis abortiva apicis sin.

24. XII. 1925. GF: 0,60.

Befunde: WR derzeit negativ. Albuminurie dauernd zwischen 2 und 3 ‰ Minimale Ödeme. Grundumsatz normal. Blutdruck bis 130.

8. Mach., P. (49 J., M.). Dg: Atheromatosis. Dilatatio cordis totius. *Cystopyelonephritis* prob. post strictur. urethrae postgonorrhoicam.

| Datum | Blut | | | Harn | | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 12. XI. 1925 | 52/48 | 2,78 | 3,75 | 0,140 | 0,360 | afebril, Diurese 1200 |

Befunde: WR negativ (Primäraffekt 1901). RN 46. RR 115. VD 1008. KZ 1030. MSZ 45. Tonsillen 0. Fundi: Ausgesprochene Arteriosklerose der Netzhautgefäße. Sediment: Leukocyten, einzelne Erythrocyten, Zylinder +. Harn steril. Ödeme 0.

9. Hrub., K. (40 J., M.). Dg: Nephrosclerosis. Tbc. fibrosa densa lobi sup. dextri. Dilat. cordis sin. Elongatio aortae ascendentis. Tumor lienis chron. Neuritis optica peracta. Lues peracta.

<table>
<tr><th rowspan="2">Datum</th><th colspan="4">Blut</th><th rowspan="2">Harn</th><th rowspan="2">Klinische Daten des Tages</th></tr>
<tr><th>Pl/Er</th><th>GF</th><th>AHF</th><th>AGF</th></tr>
<tr><td>20. X. 1925</td><td>40/51</td><td colspan="2">2,11</td><td>4,66</td><td>0,055</td><td>Diurese 1500 afebril</td></tr>
<tr><td>12. XI. 1925</td><td>44/56</td><td>—</td><td colspan="2">6,86</td><td>0,050</td><td>„ 1500 „</td></tr>
</table>

Befunde: WR derzeit negativ, RE 215, KZ 1023. Tonsillen 0. Sediment: Leukocyten, keine Erythrocyten. Ödeme 0.

10. Spit., B. (57 J., W.). Dg: Diabetes mellitus gradus levioris. Atherosclerosis. Dilat. cordis totius. Gangraena sicca hallucis dextri. *Nephrosclerosis sive Nephr. chron. sec. stadii.* Adipositas. Intersexueller Typus. Lues peracta.

| Datum | Blut | | | | Harn | | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 20. X. 1925 | 49/51 | 3,14 | | 4,26 | 0,070 | 0,240 | afebril Zucker Ø Aceton Ø 2×20 E. Ins. |
| 12. XI. 1925 | 48/52 | — | 8,31 | | — | — | ebenso |
| 4. XII. 1925 | 51/49 | 0,60 | 3,20 | 4,85 | 0,053 | 0,087 | 1×5 Einheiten Ins., sonst ebenso |

Befunde: Primäraffekt 1890, jetzt WR —. Diabetes seit 1905. RR 185. VD 1012. KZ 1025 (ohne Glykosurie). Mehrfach Angina lac. Haemorrhagiae retinae. Sediment: Einzelne Leukocyten. Ödeme Ø. Blutzucker 26. X. 0,128, 18. XI. 0,18 mg/%.

11. Bosch. J. (10 J., M.). Proliferierender Primärkomplex. Mikropolyadenopathie. *Orthotische Albuminurie.*

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 18. II. 1925 8 Uhr | 58/42 | 0,30 | 3,37 | 3,59 | Ø | |
| 12 „ | 58/42 | 0,29 | 1,73 | 4,52 | Ø | 10 Uhr 3 ccm Caseosan intramusk. |
| 17 „ | 58/42 | 0,26 | 6,29 | | Ø | |
| 19. II. 1925 8 „ | 58/42 | 0,30 | 2,38 | 3,87 | Spur | |

Befunde: WR. — RR 110. VD 1009. KZ 1013 (?) Sediment: Einzelne Erythrocyten und Leukocyten. Blut 17 500 Leukocyten. Subfebril bis 37,3. Ödeme —.

12. Boris, P. (28 J., M.). Dg: Proliferierender Primärkomplex. Akute kardiale Dekompensation nach Überanstrengung. Parenchymatöse Struma. Juvenile Rigidität der peripheren Arterien. *Stauungsniere?*

| Datum | Blut | | | | Harn | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF |
| 20. XI. 1925 | 49/51 | 0,31 | 4,27 | 2,73 | Ø | 0,030 |

Befunde: RR zuerst 150, dann 115. KZ 1037. Sediment: Einzelne Leukocyten, keine renalen Elemente. Ödeme —. Albuminurie: Dauernd mit Sulfosalicyls. Spuren.

13. Stansch, A. (24 J., M.). Dg: *Orthostatische Albuminurie.* Pleuritis fibrinosa.

| Datum | Blut | | | | Harn |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | |
| 16. VII. 1925 | 39/61 | 0,26 | 2,06 | 4,59 | 0,060 |

14. Schier, S. (14 J., W.). Dg: Proliferierender Primärkomplex. Dissemination in der rechten Spitze. Tonsillitis chronica recidivans. „*Albuminurie praetuberculeuse*". (Orthotische Albuminurie?)

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 28. VII. 1925 | 58/42 | 0,38 | 3,62 | 4,40 | ø | 37,2 Sediment ø |

15. Furchheim., B. (18 J., W.). Autoptische Dg. (24. V. 1925): *Cirrhosis renum e nephritide* chronica. Septicopyaemia. Empyema sinus ethmoidalis (Diploc. pneum.). Infantilismus. (Intracapilläre Glomerulonephritis, obliterierende Endarteriitis der größeren Gefäße, hyaline Einlagerungen in die kleinen Gefäße.)

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 25. II. 1925 8 Uhr | 78/22 | 0,61 | 3,04 | 3,30 | 0,580 | 8 Uhr 36,0 3,405 000<br>10 Uhr 5 ccm Caseosan intramuskulär |
| 17 Uhr | 78/22 | 0,53 | 2,04 | 3,66 | 0,520 | 18 Uhr 37,4 |

Befunde: RR 165. RN 64. Sediment: Erythrocyten +. MSZ: 4.

Bemerkung: Der Fall ergab mit der alten Methodik untersucht am 11. XII. 1923: Nativplasma 8,55%, Nativserum 7,93%, $\eta = 1,83$, Glob : Alb 50 : 50. RN 72. MSZ 9.

16. Pospisch., J. (16 J., M.). Dg: *Nephritis subacuta* in Abheilung. (Tonsillektomie 28. V.) Periodisch manisches Zustandsbild.

| Datum | Blut | | | | Harn | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF |
| 19. V. 1925 | 63/37 | 0,44 | 1,89 | 5,34 | ø | ø |
| 5. VI. 1925 | 61/39 | 0,50 | 2,60 | 4,69 | ø | 0,035 |
| 19. VI. 1925 | 59/41 | 0,33 | 1,60 | 4,84 | ø | 0,011 |

Befunde: WR —, RN 68 (28. III.) RR 110. KZ 1024. VD 1003. MSZ 9. Milz: Unterer Pol eben tastbar. Sediment: Erythrocyten +, Zylinder +. Ödeme ø. Afebril. Nebenhöhlen der Nase o. B.

17. Zapp., K. (67 J., M.). *Nephritis chronica* et tonsillitis chron. recidivans. Dilatatio cordis totius. Atherosclerosis. Insuff. cordis. Hydrothorax. Ascites.

| Datum | Plasma | | |
|---|---|---|---|
| | GF | AHF | AGF |
| 14. XI. 1924 | 0,33 | — | — |
| 26. XI. 1924 | 0,50 | — | — |
| 10. XII. 1924 | 0,47 | 3,67 | 3,33 |

Befunde: WR —. RN (14. XI.). 48 (26. XI.). RR 195. VD 1005. KZ 1022. Sediment: Leukocyten, Erythrocyten, Zylinder. Ausschwemmung der Ödeme: 22. XI. bis 29. XI. Milz etwas vergrößert. Albuminurie —20 ‰; Afebril.

18. Hirschvog., L. (15 J., W.). Autoptische Dg (+ 23. I. 1926): *Nephritis chronica tertii stadii.* Osteomyelitis chron. (Amputatio femoris 30. VI. 1925). Tonsillitis chronica. Inflammatio chron. tons. pharyng. Dilatatio cordis totius. Micropolyadenopathia.

| Datum | Blut | | | | Harn | | | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | RN | |
| 28. V. 1925 | 74/26 | 0,45 | 3,08 | 4,42 | 0,042 | 0,078 | — | 36,5 |
| 5. VI. 1925 | 75/25 | 0,45 | 3,17 | 4,46 | 0,170 | | 80 | afebril |
| 26. VI. 1925 | 75/25 | 0,38 | 2,61 | 4,62 | 0,060 | 0,130 | 48 | |
| 2. VII. 1925 | 82/18 | 0,55 | 2,42 | 3,46 | ø | 0,075 | 126 | |
| 16. VII. 1925 | 84/16 | 0,93 | 2,81 | 4,04 | 0,016 | 0,104 | 98 | 37,3 |
| 26. VII. 1925 | 77/23 | 0,58 | 5,22 | 3,44 | 0,057 | 0,013 | 106 | afebril |
| 15. VIII. 1925 | 88/12 | 0,31 | 3,30 | 3,59 | 0,029 | 0,031 | 106 | afebril |
| 4. X. 1925 | 81/19 | 0,52 | 3,10 | 4,01 | 0,212 | 0,288 | — | |

Befunde: WR —. RR 178. Isosthenurie. Subfebril bis 37,6. Cholest. Ser.: 1,36 ‰ Sediment: Erythrocyten, Zylinder, Lipoide ø. Retinitis nephritica. MSZ 6. Milz harter Pol. Ödeme gering. Terminal schwere Genitalblutungen und Epistaxis.

19. Czellan., L. (20 J., W.). Dg: *Nephritis chron. recid.*, Tonsillitis chron. recidivans.

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 11. II. 1925 9 Uhr | 66/34 | 0,42 | 2,25 | 2,55 | 0,910 | |
| 12 Uhr | 68/32 | 0,38 | 4,11 | | 0,850 | 10 Uhr 2 ccm Caseosan intramuskulär |
| 17 Uhr | 67/33 | 0,41 | 2,57 | 2,49 | 0,930 | |
| 12. II. 1925 8 Uhr | 68/32 | 0,42 | 2,56 | 2,12 | 1,070 | |

Befunde: WR —. RN 52. RR 125. KZ 1023. Milz ø. Sediment: Erythrocyten, Zylinder, Leukocyten, Lipoide ø. Augen ø. Nebenhöhlen der Nase ø. Ödeme mäßig. Albumen bis 12 ‰; Afebril.

20. Linhar., F. (42 J., W.). Dg: *Nephritis chron. secundi stadii.* Tonsillitis chron. recidivans. Salpingitis sin. inveterata. Infiltr. chron. ap. sin. inactiva (Peribronchitis).

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 25. V. 1925 | 56/44 | 0,37 | 2,94 | 4,07 | Spur | afebril |

Befunde: WR —. RN 36. RR 155. VD 1003. KZ 1023. MSZ 18. Milz ø. Auge ø. Sediment: Einzelne Erythrocyten, Zylinder, Leukocyten. (Cystoskopischer Befund ø.) Ödeme ø.

21. Spiel., J. (25 J., M.). Dg: *Nephritis chronica recidivans.* Tonsillitis chron. (Tonsillektomie 22. XI.) Empyema sinus maxillaris chron.

14. XI. 1925 GF 0,46 Serumeiweiß 6,20 Eiweiß im Gesamtharn 2 ‰.

Befunde: WR —. RN 44. RR 135. VD 1005. KZ 1018. Milz 0. Sediment: Einzelne Erythrocyten, Leukocyten, Zylinder, Lipoide 0. Afebril. (8000 Leukocyten.)

22. Egger H. (47 J., M.). Dg: Insuff. valvul. aortae probab. rheumatica. Atherosclerosis. Dilatatio ventr. sin. Tonsill. chron. recid. Polyarthritis peracta. *Nephrosclerosis*? Hyper. pass. visc.

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 4. VI. 1925 | 51/49 | 0,39 | 1,66 | 4,53 | 0,030 | Afebril, Diurese 650, in Digitaliskur |

Befunde: WR —. RR 215. VD 1014. KZ 1021. Sediment: granulierte Zylinder; Erythrocyten 0. Ödeme +. Leukocyten 6800.

23. Harri. K. (42 J., W.). Dg: *Nephritis chron. tertii stadii* sive Nephrosclerosis progressa. Sinuisitis frontalis. Tonsillitis chron. Insuff. et stenosis mitr. Insuff. aortae. Dilatatio cordis totius. Tbc. abortiva apicis dextri. Cystitis.

| Datum | Blut | | | | Harn | | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 27. VI. 1925 | 60/40 | 0,58 | 2,82 | 4,20 | 0,072 | 0,438 | Afebril |
| 13. VII. 1925 | 63/37 | 0,59 | 3,68 | 3,32 | 0,095 | 0,325 | Afebril 14. VII. Oper. sin. front. |
| 26. VII. 1925 | 69/31 | 0,54 | 3,48 | 2,48 | 0,145 | 0,175 | Afebril |
| 15. VIII. 1925 | 66/34 | 0,47 | 2,91 | 3,25 | 0,077 | 0,213 | Afebril |

Befunde: RN: 1. VII. 56, 10. VII. 56, 18. VII. 100, 26. VII. 90. RR 178. VD 1006, KZ 1010. Auge 0. Sediment: Zylinder, Lipoide 0. Keine Nitritreaktion im Harne. 9550 Leukocyten. Milz hart. Ödeme 0.

24. Müll. A. (42 J., W.). Dg: *Nephritis chron. sec. stadii.* Tonsillitis chron. Pyorrhoea alveol.

| Datum | Blut | | | | Harn | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF |
| 18. V. 1925 | 48/52 | 0,59 | 1,34 | 3,74 | 0,060 | 0,080 |

Befunde: RR 170, VD 1004, KZ 1034, MSZ 21. Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, Lipoide 0. Ödeme minimal.

25. Krisk. A. (33 J., W.). Dg: *Nephritis chron. sec. stadii.* Tonsillitis chron. Dilatatio cordis totius. Adipositas. Cystitis.

| Datum | Blut | | | | Harn |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | |
| 30. VII. 1925 | 56/44 | 0,60 | 4,28 | 3,95 | 0,220 |

Befunde: RN 30, RR 155, KZ 1021. Milz 0. Nebenhöhlen der Nase 0. Sediment: Zylinder, Leukocyten. Ödeme 0.

26. Westermay. J. (17 J., M.). Dg: *Glomerulonephritis diffusa gradus levis.* Albuminuria orthotica. Tonsillitis acuta. Laryngotracheitis acuta. Tuberculosis abortiva.

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 19. V. 1925 | 49/51 | 0,34 | 2,84 | 5,93 | 0 | Afebril |

Befunde: WR —. RR 135. VD 1003. KZ 1034. Sediment: Erythrocyten. Milz 0. Oft subfebril bis 37,3.

27. Wiederm. L. (65 J., W.). Dg: *Nephritis chron. tertii stadii.* Tonsillitis chron. Pyorrhoea alv. grad. minoris. Cystitis acuta.

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 26. V. 1925 | 59/41 | 0,56 | 3,05 | 3,27 | 0,040 | Afebril(einige Tage vorher 38,2 |

Befunde: RN 63. RR 190. VD 1004. KZ 1015. Auge: Fundusblutungen, Papillenschwellung. Sediment: Zylinder, Erythrocyten. Milz 0.

28. Kössl. W. (15 J., M.). Dg: *Albuminuria febrilis.* Tonsillitis chronica recid. Polyarthritis subacuta. Insuff. valv. mitralis. Primärkomplex

| Datum | GF |
|---|---|
| 28. XI. 1926 | 0,37. |

Befunde: WR —. MSZ: 11. XI. 3 (!), 20. XI. 47, 4. XII. 69. Sediment: Einzelne Leukocyten, Erythrocyten 0. Milz 0.

29. Fürm. J. (35 J., M.). Dg: *Nephritis chronica secundi stadii.* (Nephrotischer Einschlag.) Polyarthritis recidivans peracta. Enteritis chronica. Dilatatio cordis totius.

| Datum | Blut | | | | Harn | | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 20. XI. 1925 | 62/38 | 0,55 | 2,26 | 3,29 | 1,087 | 0,763 | 37,1 |
| 4. XII. 1925 | 66/34 | 0,61 | 2,59 | 2,93 | 0,920 | 0,600 | Afebril |

Befunde: WR —. RN 41. RR 220. VD 1009. KZ 1024. MSZ 6. Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, Zylinder, Lipoide reichlich. Milz hart. Ödeme 0. Haemorrhagiae retinae. 7050 Leukocyten. Nebenhöhlen der Nase 0.

30. Klettenhof. K. (45 J., M.). Dg: *Nephritis chron. secundi* stadii concomitante nephrosi. Dilatatio cordis totius.

| Datum | Blut | | | | Harn | Harn | | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | AHF | AGF | |
| 17. II. 1925 | — | 0,62 | 6,47 | 2,53 | 0,120 | | | Ödemfrei |
| 2. V. 1925 | 57/43 | 0,72 | 1,92 | 3,38 | | 0,170 | 0,340 | |

Anamnese: Polyarthritis 1922. Nephritis: Beginn 1918 nach schwerer Erkältung. Befunde: WR —. RN 50. RR 120. Jodausscheidung (0,5 JK) 102 Stunden. Auge 0. Sediment: Erythrocyten +, Lipoide + (deutlicher nephrotischer Komplex 1923, damals Albuminurie 48 ‰. MSZ 12. Ödeme ++). 1925 ödemfrei.

31. Glat. Th. (47 J., W.). Autoptische Dg (23. XII. 1925): *Nephritis chron. recrudescens.* Pericarditis uraemica. Endocarditis recens valv. mitr. Pneumon. incip. lobi inf. utriusque.

| Datum | Blut | | | | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | |
| 4. XII. 1925 | 62/38 | 0,63 | 2,79 | 4,72 | Menses, afebril |

Anamnese: Scarlatina 1890. 1918 Nephritis diagnostiziert während der Gravidität. Befunde: WR —. RN 113. RR 250. VD 1009. KZ 1010. Retinitis nephrit., Tonsill. 0. Sediment: Erythrocyten +. Albumen um 20 ‰.

32. Salm. J. (53 J., M.). Dg: *Nephritis chron. sec. stadii* mit starkem nephrotischem Einschlag.

| Datum | Blut | | | | Harn | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF |
| 18. V. 1925 | 47/53 | 0,67 | 2,23 | 3,86 | 0,020 | 0,890 |
| 20. X. 1925 | 51/49 | 2,01 | | 3,48 | 0,083 | 0,802 |

Anamnese: 3 mal Pneumonien. Befunde: WR —. RN 32. RR 150. KZ 1028. Auge 0. Senkung (auf der Höhe der nephrotischen Symptome): 7. Jodausscheidung (0,5 JK) 49 Stunden. Kongorot: in 60 Minuten 50% aus dem Serum geschwunden. Grundumsatz (ödemfrei) um 10% gesteigert. Auge 0. Sediment: Erythrocyten, Lipoide ++. Albumen bis 32 ‰.

33. Land. J. (37 J., M.). Dg: *Nephritis chron. secundi stadii.* Dilatatio cordis totius. Insuff. rel. tricusp. Infarctus pararenalis?

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 6. VI. 1925 | 45/55 | 0,27 | 1,77 | 3,39 | 0 | 300 ccm Diurese, 1. Tag Digitalis |

Anamnese: Kriegsnephritis 1916 mit 1,5 ‰ Eiweiß ohne Ödeme. Befunde: WR —. RN 28. RR 130. VD 1002. KZ 1018. Milz 0. Auge 0. Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, Zylinder. Albumen: An einzelnen Tagen schwach +, an anderen negativ.

34. Waltenberg J. (66 J., M.). Dg: *Nephrosclerosis.* Atherosclerosis. Hypertrophia cordis sin. Decompens. gradus minoris. Emphysema pulm. Bronchitis diffusa.

20. XI. 1924 GF 0,38, Harn: Spur.

Befunde: WR —. RR 190. VD 1006. KZ 1026. Milz 0. Afebril.

35. Bart. R. (48 J., W.). Autoptische Dg (5. VIII. 1925): *Cystopyelonephritis necroticans.* Tbc. chron. fibrosa apicis utriusque obs. Dilatatio cordis totius. Degen. parench. viscer gravs. Anaemia secund.

| Datum | Blut | | | | Harn | | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 26. VII. 1925 | 69/31 | 0,55 | 2,83 | 2,75 | 0,032 | 0,038 | Afebril, tags vorher 37,5 |

Befunde: WR —. RR 145. VD 1006. KZ 1009. Auge 0. 3 120 000 Erythrocyten, 14 700 Leukocyten. Sediment: Keine Erythrocyten; kulturell: Staphylococcus albus.

36. Glan. E. (43 J., W.). Kl. Dg: *Nephrosclerosis progressa.* Dilatatio cordis totius. Decompensatio cordis. Pleuropneum. lobi inf. sin.

| Datum | Blut | | | | Harn | | Klinische Daten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 17. VII. 1925 | 59/41 | 0,70 | 2,44 | 2,57 | 0,030 | 0,050 | Afebril |
| 6. VIII. 1925 | 61/39 | 0,54 | 3,16 | 3,70 | 0,008 | 0,043 | Afebril |

Befunde: WR —. RR 205. RN 85. VD 1006. KZ 1015. Sediment: Zylinder +, Erythrocyten —. Harn kulturell: Diplococcus laceolatus. 1,24 Cholest. (10. VII. 1925); Pulsus alternans. Ödeme stark.

37. Schreibmüll. F. (35 J., M.). Kl. Dg: Atherosclerosis (e potu?). Dilatatio cordis totius. Dilat. aortae diffusa. Decompensatio cordis. *Hyperaemia pass. renum.*

| Datum | Blut | | | | Harn |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | |
| 17. VII. 1925 | 39/61 | 0,39 | 2,05 | 3,71 | 0,060 |

Befunde: WR —. RR 145. RN 41. KZ 1023. Arhythmie. Cyanose. Latentes Ödem.

38. Ziff. (55 J., W.). Da: *Nephritis chron. tertii stadii* (*sive Nephrosclerosis*). Retinitis nephritica.

10. XI. 1924 GF 0,31 (Albumen +, RR 200).

39. Markgr. (54 J., W.). Dg: *Nephrosclerosis.* (RR 220, Albumen +.)

7. XI. 1924 GF 0,55.

40. Ess. J. (43 J., M.). Dg: *Nephrosclerosis + Nephr. chron. secundi stadii.* Decompens. cordis. Dilatatio cordis totius.

12. II. 1924 GF 0,60 (Albumen $^1/_4$ $^0/_{00}$.).

Anamnese: Kriegsnephritis 1915. Befunde: WR —. RN 44. RR 195. MSZ 25. KZ 1027. Afebril. Milz θ. Papillengrenzen unscharf. Sediment: Zylinder. Erythrocyten. Ödeme —.

41. Trnk. Th. (54 J., M.). Da: *Nephrosclerosis* (?). Atheromatosis. Dilatatio cordis totius.

| Datum | Blut | | | Harn |
|---|---|---|---|---|
| | GF | AHF | AGF | |
| 20. X. 1925 | 2,46 | | 5,10 | 0,050 |
| 12. XI. 1925 | — | 2,81 | 5,83 | 0,060 |

Befunde: WR —. RN 45. RR 220. VD 1004. KZ 1026. Retinitis nephritica. Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, Lipoide. Milz 0.

42. Schneid. H. (28 J., W.). Dg: *Nephritis chronica tertii stadii* (?). Puerrium (Partus 18. VI.). Anaemia secund.

| Datum | Blut | | | | Harn | | Klinische Daten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | AHF | AGF | |
| 26. VI. 1925 | 71/29 | 0,80 | 2,96 | 4,24 | 0,060 | 0,130 | Afebril |
| 30. VI. 1924 | 74/56 | 0,83 | 2,80 | 4,17 | 0,075 | 0,175 | Afebril |

Befunde: WR — (?). RN 76. RR 120. VD 1006. KZ 1014. Milz 0. Sediment: Erythrocyten, Zylinder, Lipoide 0. 2 750 000 Erythrocyten, 12 900 Leukocyten

43. Kukazk. B. (58 J., W.). Dg: *Nephrosclerosis.* Dilatatio cordis totius. Insuff. valv. mitralis relativa. Peribronchitis apicis dextri. Hyperplasia tonsill.

| Datum | Blut | | | | Harn | Klinische Taten des Tages |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pl/Er | GF | AHF | AGF | | |
| 26. VII. 1925 | 51/49 | 0,42 | 3,12 | 4,53 | 0,300 | Afebril |
| 15. VIII. 1925 | 54/46 | 0,35 | 3,57 | 4,46 | 0,015 | Afebril |

Befunde: WR —. RR 220. RN 40. VD 1003. KZ 1026. Sediment: Erythrocyten 0, Zylinder 0, Leukocyten. Auge 0.

## *III. Analyse der in den Krankengeschichten niedergelegten Daten.*

*a) Einteilung der Fälle:* a) nach anatomischen Gesichtspunkten:

1. Glomerulonephritis (+nephrotischer Einschlag) ohne Niereninsuffizienz 1, 7, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 29, 30, 32, 33. mit ausgesprochener Niereninsuffizienz Fall 15, 18, 23, 27, 31, 38, 42.
2. Nephrosklerose ohne Niereninsuffizienz Fall 4, 9, 10, 22, 34, 39, 40, 41, 43, mit Niereninsuffizienz Fall 2, 3, 36.
3. Hyperaemia pass. renum Fall 5, 12, 37.
4. Orthotische Albuminurie Fall 11, 13, 14?
5. Febrile Albuminurie Fall 6, 28.
6. Pyelonephritis Fall 8, 35.

b) nach ätiologischen Gesichtspunkten:

1. Lues: WR pos. Fall 1—5. WR unbekannt 6, WR neg. 7—10.
2. Aktive Tbc. 11—14.

3. Akute oder chronische Entzündungen 8, 15—29, 35, 36, 43? Darunter: Nebenhöhlenaffektionen 15, 23; Tonsillitis 16—28, 43?; Enteritis 29; Cystopyelonephritis 8, 35; Infekte mit Diplococcus pneumoniae 15, 36.

4. Infekte wahrscheinlich aber nicht sicher nachweisbar 10, 30—32, 42 („Kriegsnephritis" 33, 40).

5. Wahrscheinlich kein Infekt 34, 37, 41.

6. Ungenügend untersucht 38, 39.

*b) Übersicht über die gesamten chemischen Befunde:*

1. Die *Relation Plasma-: Erythrocytenvolumen* wurde 61 mal bestimmt; das PlV schwankte zwischen 39 und 88% des Gesamtwertes (Mittelwert 60%). Bei mehrfacher Untersuchung des gleichen Patienten schwankte des PlV (berechnet in Prozenten des gefundenen niedrigsten Wertes bei dem betreffenden Falle) um: 0, 0, 3, 3, 4, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 10, 11, 15, 19%. Die vier höchsten gefundenen Schwankungen sind durch das klinische Verhalten des Kranken vollkommen zu erklären: Das PlV nahm ab bei Besserung kardialer Störung (Fall 9), es nahm zu bei chronischem Infekt (Fall 29), bei Fortschreiten der Kachexie (Fall 18), nach Operation (Fall 23). Das durchschnittliche PlV bei vier gesunden männlichen Kontrollen betrug 48%, bei vier gesunden weiblichen Kontrollen 54%. Von den 61 Befunden bei Nierenkranken entfallen 25 auf Männer mit einem durchschnittlichen PlV von 52% und 36 auf Frauen mit einem durchschnittlichen PlV von 65%. Das durchschnittliche PlV bei 10 Glomerulonephritiden ohne Niereninsuffizienz betrug 55%, bei 6 Glomerulonephritiden Niereninsuffizienz 69%, bei 4 Nephrosklerosen ohne Niereninsuffizienz 49%, bei 2 Nephrosklerosen mit Niereninsuffizienz 57%.

Folgerungen: *Die Relation Plasma-: Erythrocytenvolumen stellt bei Nierenkranken einen ziemlich konstanten Wert dar; größere Schwankungen lassen sich aus dem klinischen Bild zwanglos erklären. Das PlV ist bei Frauen größer als bei Männern, bei Fällen mit Niereninsuffizienz etwas größer als ohne solche.*

2. Der *GF-Gehalt des Plasmas* wurde 68 mal bestimmt und schwankte zwischen 0,26 und 1,09 g/% (Mittelwert 0,50). Der GF-Gehalt bei 8 gesunden Kontrollen schwankte zwischen 0,23 und 0,30 g/% (Mittelwert 0,28). Von 68 Bestimmungen bei Nierenkranken lagen 62 über 0,30 g%. Die restlichen 6 Werte entsprechen den Fällen 11, 13 (orthotische Albuminurien) und 33 (chronische Nephritis, zur Zeit der Untersuchung ohne Albuminurie). 10 Glomerulonephritiden ohne Niereninsuffizienz hatten einen durchschnittlichen GF-Gehalt von 0,50 g/%, 6 Glomerulonephritiden mit Niereninsuffizienz einen solchen von 0,60 g/%; 6 Nephrosklerosen ohne Niereninsuffizienz hatten durchschnittlich 0,48,

2 Nephrosklerosen mit Niereninsuffizienz 0,52 g/%. Bei 14 Fällen wurden mehrfache GF-Bestimmungen gemacht. Die Schwankungen betrugen, in Prozenten des in den betreffenden Fällen gefundenen niedrigsten Wertes ausgedrückt: 4, 5, 10, 10, 15, 15, 16, 20, 25, 29, 51, 51, 87, (Fall 1), 200% (Fall 18).

Folgerungen: 2 *Fälle mit orthotischer Albuminurie und ein Nierenkranker ohne Eiweißausscheidung zeigten normale GF-Werte im Plasma.* Diese Ergebnisse decken sich mit Befunden, die mittels der älteren Methodik erhoben worden waren (Zeitschr. f. klin. Med. 99). *Bei allen anderen Nierenkranken war der GF-Gehalt des Plasmas vermehrt, durchschnittlich fast doppelt so hoch wie in der Norm. Bei einzelnen Nierenkranken kommen bei längerer Beobachtung Schwankungen im GF-Gehalt vor, die sich nicht immer aus dem klinischen Bilde des Falles erklären lassen. Bei Nierenkranken mit Niereninsuffizienz scheint der GF-Gehalt etwas höher zu sein als bei solchen ohne Niereninsuffizienz.*

Die *AHF des Serums* wurde 59 mal bestimmt und schwankte zwischen 1,34 und 6,14 g/% (Mittelwert 2,89 g/%). Bei 8 gesunden Kontrollen schwankte die AHF zwischen 2,20 und 4,50 g% (Mittelwert 3,39). Bei mehrfacher Untersuchung des gleichen Patienten schwankte die AHF, ausgedrückt in Prozenten des in dem betreffenden Falle gefundenen niedrigsten Wertes, um 1, 6, 14, 14, 14, 29, 30, 49, 54, 55, 62, 94, 115, 237%. Bei den Glomerulonephritiden (11 Fälle), bzw. Nephrosklerosen (5 Fälle) ohne Niereninsuffizienz betrug die durchschnittliche AHF 2,63 g%, bei den Glomerulonephritiden mit Niereninsuffizienz (6 Fälle) 2,95, bei den Nephrosklerosen mit Niereninsuffizienz (2 Fälle) 3,38 g/%. 5 Nierenkranke mit positiver WR hatten eine durchschnittliche AHF von 2,91 g/%. *W. Starlinger* fand mit der gleichen Methode bei 22 Luetikern mit positiver WR, die ohne Rücksicht auf eine etwa bestehende Nierenkrankheit zusammengestellt worden waren (die hier besprochenen Fälle sind von jeder Zusammenstellung ausgeschlossen), eine durchschnittliche AHF von 2,29 g/%.

Folgerungen: *Die durchschnittliche AHF des Serums scheint bei Nierenkranken geringer zu sein als bei Normalen. Bei mehrfacher Untersuchung des gleichen Nierenkranken treten beträchtliche Schwankungen in der AHF auf, die in dem klinischen Bilde keine Erklärung finden. Bei Nierenkranken ohne Niereninsuffizienz scheint die AHF geringer zu sein als bei solchen mit Niereninsuffizienz. Nierenkranke Luetiker scheinen eine etwas höhere AHF zu haben als der Durchschnitt der Luetiker.*

4. Die *AGF des Serums* wurde 64 mal bestimmt, sie schwankte zwischen 2,12 und 5,93 g/% (Mittelwert 3,84). Bei 8 gesunden Kontrollen lagen die entsprechenden Werte zwischen 3,82 und 5,19 (Mittelwert 4,54 g/%). Bei 17 Nierenkranken wurde die AGF mehrfach untersucht, dabei schwankten die Ergebnisse, ausgedrückt in Prozenten des nie-

drigsten gefundenen Wertes, um: 1, 2, 3, 11, 11, 12, 13, 14, 14, 14, 20, 26, 27, 33, 34, 44, 69%. Bei 22 Luetikern, die ohne Rücksicht auf den Zustand ihrer Niere untersucht worden waren (*W. Starlinger* s. o.). betrug die durchschnittliche AGF 5,21 g/%, bei 5 Luetikern mit positiver WR und Nierenerkrankung war der entsprechende Wert 3,59 g/%. *Ein gesetzmäßiger Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne Niereninsuffizienz ließ sich bezüglich der AGF nicht feststellen.*

Folgerungen: *Bei Nierenkranken scheint die durchschnittliche AGF tiefer zu liegen als bei Normalen. Die Schwankungen der AGF bei mehrfacher Untersuchung des gleichen Nierenkranken sind beträchtlich, ohne noch sichtbare Zusammenhänge mit den klinischen Erscheinungen des Falles. Nierenkranke Luetiker scheinen eine niedrigere AGF zu haben als der Durchschnitt der Luetiker.*

5. *Das Gesamteiweiß des Plasmas* wurde 65 mal bestimmt und schwankte zwischen 4,49 und 9,62 g/% (Mittelwert 7,10). Bei 6 Gesunden schwankte der entsprechende Wert zwischen 7,77 und 9,89 g/% (Mittelwert 8,20).

Folgerung: *Beim Nierenkranken scheint durchschnittlich eine mäßige Hypalbumose des Plasmas zu bestehen.*

6. Bei 13 Nierenkranken (28 Einzeluntersuchungen) wurde getrennt *die AHF und AGF im albuminurischen Harn* bestimmt. 4 mal war die AHF fehlend; die gleichzeitige AGF betrug 0,011, 0,030, 0,035, 0,075 g%. Die höchste AHF betrug 1,087 g/%; die AGF in Harn schwankte zwischen 0,011 und 0,890 g/%. In Prozenten des ausgeschiedenen gesamten Eiweißes berechnet betrug die höchste AHF-Ausscheidung 81% (durchschnittlich 32%).

Folgerungen: *Nur bei geringen Albuminurien fand sich gelegentlich keine AHF im Harn. Durchschnittlich besteht etwa 1/3 des Harneiweißes aus AHF. Bei höhergradigen Albuminurien kann die AHF die AGF manchmal überwiegen, manchmal aber ist sie sehr gering.*

### c) *Gegenseitige Beziehung der gefundenen Werte.*

1. Beziehungen zwischen PlV (ausgedrückt in Prozenten des Gesamtblutes) und GF bei Benützung der sich in den einzelnen Fällen aus sämtlichen Analysen jeweils ergebenden Mittelwerten (MW).

| PlV (%) | Durchschnittliche GF | Zahl der Fälle |
|---|---|---|
| 31—40 | 0,32 | 2 |
| 41—50 | 0,38 | 4 |
| 51—60 | 0,47 | 12 |
| 61—70 | 0,52 | 6 |
| über 71 | 0,63 | 3 |

Folgerung: *Je höher bei einem Nierenkranken in der Volumseinheit Blut das PlV ist, desto höher scheint die durchschnittliche GF seines Plasmas zu sein.*

2. Beziehungen zwischen PlV (ausgedrückt in Prozenten des Gesamtblutes) und Stärke der Albuminurie.

| PlV (%) | Durchschnittl. Stärke der Albuminurie | Zahl der Einzelbestimmungen |
|---|---|---|
| 31—50 | 0,162 | 10 |
| 51—60 | 0,140 | 26 |
| 61—90 | 0,446 | 25 |

Folgerung: *Bei Nierenkranken mit starker Verminderung des Erythrocytenvolumens* (das dem PlV umgekehrt proportioniert ist) *scheint die Albuminurie durchschnittlich höher zu sein als bei annähernd normalen ErV.*

3. Beziehungen zwischen GF des Plasmas und Stärke der Albuminurie.

| GF (g/%) | Mittlere Stärke der Albuminurie (g/%) | Zahl der Einzelbefunde |
|---|---|---|
| 0,2 —0,3 | 0,010 | 6 |
| 0,31—0,4 | 0,083 | 13 |
| 0,41—0,5 | 0,293 | 8 |
| 0,51—0,6 | 0,366 | 10 |
| über 0,61 | 0,394 | 11 |

Folgerung: *Je höher bei einem Nierenkranken die GF seines Plasmas ist, desto stärker scheint durchschnittlich die Albuminurie zu sein.*

4. Beziehungen zwischen GF des Plasmas und AHF des Serums (Mittelwerte).

a) Fälle mit Glomerulonephritis ohne Niereninsuffizienz.

| Fall Nr. | GF | AHF | GF/AHF | |
|---|---|---|---|---|
| 33 | 0,27 | 1,77 | 1 : 64 | |
| 26 | 0,34 | 2,84 | 1 : 83 | |
| 20 | 0,37 | 2,94 | 1 : 79 | 1 : 67 |
| 19 | 0,41 | 2,46 | 1 : 60 | |
| 16 | 0,42 | 2,03 | 1 : 48 | |
| 29 | 0,58 | 2,42 | 1 : 42 | |
| 24 | 0,59 | 1,34 | 1 : 23 | |
| 25 | 0,60 | 4,28 | 1 : 71 | 1 : 42 |
| 30 | 0,67 | 2,80 | 1 : 42 | |
| 1 | 0,77 | 2,47 | 1 : 32 | |

b) Fälle mit Glomerulonephritis mit Niereninsuffizienz.

| Fall Nr. | GF | AHF | GF/AHF |
|---|---|---|---|
| 18 | 0,52 | 3,21 | 1 : 61 |
| 23 | 0,54 | 3,22 | 1 : 59 |
| 27 | 0,56 | 3,05 | 1 : 54 |
| 15 | 0,67 | 2,79 | 1 : 44 |
| 31 | 0,63 | 2,54 | 1 : 44 |
| 42 | 0,81 | 2,88 | 1 : 35 |

*Die AHF des Serums scheint bei Nierenkranken unabhängig von der Größe der GF zu sein.*

5. Beziehungen zwischen GF des Plasmas und AGF des Serums.

| GF (g/%) | Durchschnittliche AGF (g/%) | Zahl der Bestimmungen |
|---|---|---|
| 0,2 —0,3 | 3,99 | 5 |
| 0,31—0,4 | 4,17 | 12 |
| 0,41—0,5 | 3,82 | 12 |
| 0,51—0,6 | 3,61 | 18 |
| über 0,61 | 2,63 | 11 |

Folgerung: *Je höher bei einem Nierenkranken die GF seines Plasmas ist, desto geringer scheint durchschnittlich der Gehalt seines Serums an AHF zu sein.*

6. Beziehungen zwischen Gesamteiweiß des Serums (=AHF+AGF) und Stärke der Albuminurie.

| Serumeiweiß (g/%) | Durchschnittliche Albuminurie (g/% | Zahl der Untersuchungen |
|---|---|---|
| 4,11—5,0 | 0,94 | 3 |
| 5,01—6,0 | 0,438 | 14 |
| 6,01—7,0 | 0,157 | 22 |
| 7,01—8,0 | 0,190 | 11 |
| 8,01—9,0 | 0,084 | 11 |

Folgerung: *Je stärker bei einem Nierenkranken die Albuminurie ist, desto weniger Eiweiß scheint durchschnittlich sein Serum zu enthalten.*

7. Beziehungen zwischen AGF des Serums und Stärke der Albuminurie (Mittelwerte).

| AGF (g/%) | Durchschnittliche Albuminurie (g/%) | Zahl der Untersuchungen |
|---|---|---|
| 2,12—3,0 | 0,507 | 10 |
| 3,01—4,0 | 0,360 | 21 |
| 4,01—5,0 | 0,146 | 21 |
| 5,01—6,0 | 0,056 | 2 |

Folgerung: *Je stärker bei einem Nierenkranken die Albuminurie ist, desto geringer scheint die AGF seines Serums zu sein.*

8. Beziehungen zwischen dem prozentuellen Gehalt des Serums an AHF und dem prozentuellen Gehalt eiweißhaltigen Harns an AHF.

| AHF/% im Serumeiweiß | AHF/% im Harneiweiß | Zahl der Untersuchungen |
|---|---|---|
| 22—30 | 21 | 2 |
| 31—40 | 24 | 7 |
| 41—50 | 27 | 10 |
| über 51 | 40 | 7 |

Folgerung: *Je höher der prozentuelle Gehalt des Serums eines Nierenkranken an AHF ist, desto größer scheint auch der prozentuelle Gehalt seines Harneiweißes an AHF zu sein.*

9. Das Verhalten der Beziehung AHF (des Serums): AGF (des Serums) bei verschiedenen Formen von Nierenkrankheit.

| Krankheit | durchschnittliche AHF : AGF | Zahl der Fälle |
|---|---|---|
| Glomerulonephritis ohne Niereninsuffizienz | 40 : 60 | 10 |
| „ mit „ | 43 : 57 | 6 |
| Nephrosklerose ohne Niereninsuffizienz | 36 : 64 | 3 |
| „ mit „ | 47 : 54 | 3 |

Folgerung: *Bei Nierenkranken mit Niereninsuffizienz scheint das Serum im Verhältnis zur AGF etwas mehr AHF zu enthalten als bei Nierenkranken ohne Niereninsuffizienz.*

10. Keine bestimmten Beziehungen konnten festgestellt werden zwischen:

a) Gesamtglobulin (GF + AHF) und Stärke der Albuminurie.

b) GF und Quotient $\frac{\text{AHF}}{\text{AGF}}$ im Serum

c) AHF im Serum und Stärke der Albuminurie.

d) Absolute AHF im Serum und absolute AHF im Harn.

e) Absolute AGF im Serum und absolute AGF im Harn.

## C. Besprechung und Kritik der Befunde.

Die ermittelten Grenzwerte und Relationen gelten, streng genommen, nur für die vorliegenden Fälle und benötigen nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeitsrechnung zur allgemeinen Gültigkeit der Bestätigung an einer vielfach größeren Zahl von Beobachtungen. Die bereits jetzt erfolgende Publikation, die durch äußere Gründe bedingt ist, hat — trotzdem sie ein weit größeres und genauer durchsuchtes Material als alle bisher über dieses Gebiet vorliegenden Veröffentlichungen enthält — daher nur einen provisorischen Charakter und kann bloß dazu dienen, die Richtung anzudeuten, in welchem die Gesetze des Bluteiweißbildes (im Sinne der Summe aus den hier untersuchten Faktoren) bei Nierenkranken gesucht werden müssen.

Der *Quotient Pl/Er-Volumen* zeigt unter allen hier ermittelten Werten die geringsten Schwankungen und kann auch bei mehrfacher Untersuchung vollkommen konstant bleiben. Abnahme des Erythrocytenvolumens findet sich — abgesehen von akzidentellen Ursachen — vorwiegend bei schweren Fällen und bei hochgradigen Albuminurien.

Die *GF des Plasmas* ist bei Nierenkranken durchschnittlich auf das Doppelte der Norm erhöht und zeigt im Verlaufe der Krankheit wohl mittelstarke Schwankungen, doch behält jeder chronisch Nierenkranke anscheinend durch lange Zeit gewissermaßen ein individuelles Gepräge. Man beachte diesbezüglich z. B. Fall 15, der am 11. 12. 1923 einen refraktometrisch bestimmten Fibrinogengehalt von 0,62 g/%, am 25. 2. 1925 eine GF von 0,61 g/% hatte.

Fälle mit orthotischer Albuminurie, sowie mit Nephritis ohne Eiweißausscheidung können eine im Bereich der Norm liegende GF haben, was sich mit den bei refraktometrischer Technik erhobenen eigenen älteren Befunden deckt.

Durchschnittlich haben Nierenkranke mit starker Albuminurie eine höhere GF als Nierenkranke mit geringer Albuminurie, doch dürften Ausnahmen in zwei Richtungen bestehen: Bei Patienten mit lokaler Stauung in der Niere scheint die Albuminurie höher zu sein, als sie nach der GF zu erwarten wäre, und andererseits ist bei Kranken mit akuten Infekten die („febrile") Eiweißausscheidung oft geringer, als nach der GF zu schließen wäre. Die Grenzfälle für beide Richtungen sind die orthotische Albuminurie und die febrile Hyperinose ohne Eiweißausscheidung.

Fälle mit nephrotischen Symptomen (7, 29, 30, 32) zeigen durchweg eine hohe GF (0,60, 0,55 bzw. 0,61, 0,62 bzw. 0,72, 0,67). Keiner dieser Fälle wurde auf der Höhe des nephrotischen Symptomenkomplexes untersucht, sondern oft lange nach der von uns selbst beobachteten Erkrankung (Fall 7 8 Jahre, Fall 30 über 1 Jahr); nur die Albuminurie und minimale Ödeme erinnerten zur Zeit der Untersuchung an das früher schwere Leiden.

Über das Verhalten der GF zur Zeit der Ödemperiode geben nur wenige Fälle Aufschluß: Fall 4 hatte ein schweres Ödem von renalem Typus (GF 0,59), Fall 36 ein teils renales, teils kardiales Ödem (GF 0,70 bzw. 0,54,) die Fälle 5 und 22 kardial bedingte Ödeme (GF 0,38 und 0,39). In Fall 17 stieg zur Zeit der Ausschwemmung eines kardialen Ödems die GF an (von 0,33 auf 0,50).

Es wurde von uns ursprünglich vermutet, daß die GF bei Nephrosklerosen durchschnittlich tiefer sei als bei Nephritiden (nicht entzündliche — entzündliche Genese), doch konnte dies bei der Zusammenstellung der Fälle nicht bestätigt werden. Möglicherweise sind die hohen GF bei vielen Nephrosklerosen durch die gleichzeitig vorhandenen Infekte bedingt. Die beiden Nierenfälle, bei welchen keine Infekte gefunden wurden (34, 37), zeigen eine relativ spärliche GF (0,38, 0,39).

Die *AHF und AGF des Serums* schwanken im Einzelfalle bei mehrfacher Untersuchung beträchtlich, ohne daß die Gesetze ihres Ein- und Abströmens in bzw. vom Blut bisher durchsichtig wären. Bei GF-Vermehrung scheint die AHF nicht zuzunehmen. Die bereits mehrfach beobachtete Hypalbuminose des Serums (Verminderung von AHF und AGF) bei hochgradiger Albuminurie besteht auch nach unseren Untersuchungen zu Recht und dürfte vorwiegend auf einer Abnahme der AGF des Serums beruhen. Eine der von mehreren Autoren bei parenchymatöser Nephritis beschriebenen Globulinvermehrung entsprechende, gesetzmäßige AHF-Zunahme konnte in unseren Fällen

nicht festgestellt werden (außer Fall 30, 1. Untersuchung); vielleicht beruht dies darauf, daß wir keinen Fall auf der Höhe des nephrotischen Symptomenkomplexes untersuchen konnten.

Bei nur wenigen, und zwar durchwegs geringgradigen Albuminurien konnte *im Harn* keine *AHF* gefunden werden. Es erscheint bemerkenswert, daß in Fällen, in welchen der Harn relativ viel AHF im Vergleich zur ausgeschiedenen AGF enthält, auch im Serum relativ viel AHF vorhanden ist; möglicherweise ergibt sich hier ein Einblick in die Art der Nierenarbeit bei Eiweißausscheidung.

## Literatur.

*Cloetta*, Arch. f. Pathol. u. Physiol. **42**. — *Csatáry*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **47** und **48**. — *Dieballa* u. *Kéthly*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **61**. — *Dienst*, Arch. f. Gynäkol. **65** u. **99**. — *Epstein*, Journ. of exp. med. **16**. — *Erben*, Zeitschr. f. klin. Med. **50**. — *Fodor* u. *Fischer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**. — *Gram*, Acta med. scandinav. **56**. — *Gross*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **86**. — *Hofmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **89**. — Joachim, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1903. — *Kollert* u. *Starlinger*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30** u. Zeitschr. f. klin. Med. **99**. — *Kollmann*, Zeitschr. f. Gynäkol. **21**. — *Kroesing*, Arch. f. Gynäkol. **94**. — *Lewinsky*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **100**. — *Limbeck* u. *Pick*, Prag. med. Wochenschr. **12**. — *Linder*, *Lundsgard* u. *van Slyke*, Ref. Ber. f. d. ges. Physiol. **20**. — *Munk*, Nephrosen, Nephritiden usw. 1918. — *Petschacher* u. *Hönlinger*, Wien. Arch. f. inn. Med. **9**. — *Pfeiffer*, Zeitschr. f. klin. Med. **33**. — *Preissecker*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1926. — *Rusznyák*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **41**. — *Senator*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **60**. — *Starlinger, W.* Biochem. Zeitschr. **168**. — *Starlinger* u. *Hartl*, Biochem. Zeitschr. **157** u. **160**.

(Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité, Berlin. — Direktor Geheimrat Prof. Dr. *W. His.*)

# Der Einfluß von Insulin auf die Blutzusammensetzung beim Diabetes mellitus.

Von

Dr. med. **Fritz Rothschild** und Dr. med. **Max Jacobsohn.**

*(Eingegangen am 18. Mai 1926.)*

In den letzten Jahren wurde der Versuch gemacht, das anatomische System Vagus und Sympathicus dadurch zu modifizieren, daß man an dessen Stelle jeweils ein Milieu von bestimmter chemischer Zusammensetzung setzte. Damit glaubte man einen vagischen bzw. sympathischen Zustand im Gewebe und Organismus herbeizuführen (*Jacques Loeb*, 1900—1912, *Lillie* 1901—1906, *Kraus* 1920, *Billigheimer*, *Dresel*, *S. G. Zondek* u. a.). Bekannt sind vor allen die Versuche von *Jacques Loeb*, der behauptete, daß Kalium einer Vagusreizung, Calcium einer Sympathicusreizung entspricht und diesen jeweiligen Reaktionsablauf als Konzentrationsveränderungen der Elektrolyte an der Zellmembran auffaßte. Damit ist die Frage aufzuwerfen, was heißt vagisch bzw. sympathisch, ohne dabei auf die Frage des Konstitutionstyps einzugehen. Unter einem vagischen Gewebszustand versteht man ein Milieu, das alkalischer ist, wenig Calcium und mehr Kaliumkolloid enthält, d. h. ein Vagotoniker hat im Serum niedrige, ein Sympathicotoniker höhere Kaliumwerte. Zuerst hat *Billigheimer* hingewiesen, daß man durch subcutane Injektionen von 1 mg Adrenalin eine vorübergehende Senkung des Calciumspiegels im Blute erzielt, die um so intensiver ist, je deutlicher der Blutdruck und Blutzucker ansteigen, bzw. die Pulsfrequenz zunimmt. Da gleichzeitig Erythrocytenzahl und Serumeiweiß zunehmen, ist die Senkung des Kalkspiegels im Blut nicht als eine Verdünnung aufzufassen (*Billigheimer*). *Billigheimer* glaubt, daß das Calcium in die erregten Endigungen der Sympathicusfasern abwandert. *Dresel* hat diese Beobachtung an der Kaliumwanderung wahrscheinlich gemacht, bei Sympathicuslähmung bzw. Vagusreizung (Cholin). Er ist aber der Auffassung, daß jeder Sympathicuserregung eine parasympathische folgt und umgekehrt.

Aus diesen Ergebnissen wurden antagonistische Funktionen im Organismus auf den jeweiligen Überschuß bzw. Verminderung bestimmter Ionen zurückgeführt. *Kylin* steht auf dem Standpunkt, daß Calcium der Vermittler der Sympathicusreize und Kalium ein solcher für Vagusreize ist. *F. Glaser* setzt die Sympathicuserregungen einer Erhöhung der Calciumkonzentration im Gewebe und einem Entzug aus dem Blute gleich. Bei Calciummangel stellte *Regniers* eine Herabsetzung der Sympathicuserregbarkeit fest. *Leites* erzielte bei Reizung des Sympathicus durch elektrische Ströme eine Erhöhung des Calciumgehaltes im Blut und teilt mit *Kylin* die Auffassung, daß die Calciumionen wohl die Vermittler zwischen Adrenalin und dem von ihm beeinflußten Endapparat der rezeptiven Zellsubstanz sind. Er ist der Ansicht, die Calciumionen würden als Sensibilisatoren für das Adrenalin auf die Endigungen des Sympathicus wirken; ihre Erregbarkeit nimmt bei Calciummangel ab, bei Calciumüberschuß zu. *Wir müssen aber betonen, daß man im Organismus nicht allzu häufig solche Funktionen in dieser klassischen Weise erzielt, zumal man immer bedenken muß, daß der Vagus und Sympathicus auch anatomisch keine vollkommen getrennte Systeme sind, sondern beispielsweise bei der Katze durch Anastomosen verbunden sind* (*Sternschein*). Damit erklärt auch der Verfasser den paradoxen Ausfall von Versuchen.

Es wurde der Versuch gemacht, das antagonistische System im Organismus weiter auszubauen. So hat *Kürten* einen Antagonismus zwischen Lecithin und Cholesterin festgestellt. Er sah, daß Cholesterin die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen beschleunigt, Lecithin sie hemmt. Bei einem Verhältnis Cholesterin zu Lecithin wie 1 : 9 sah er vollkommene Aufhebung der Senkungsgeschwindigkeit.

*Dresel* und *Sternheimer* haben eine Lecithin-Cholesterin-Ringer-Lösung hergestellt. Bei Zusatz von Calcium erzielten sie starke Flockung und starke Erniedrigung der Oberflächenspannung. Bei Zusatz von Adrenalin erreichten sie das Gleiche wie mit Calcium. Wurde vorher Calcium dem Gemisch zugesetz, so vertiefte sich die Adrenalinwirkung, dagegen tritt bei vorherigem Kaliumzusatz ein Oberflächenspannungerhöhender Einfluß des Adrenalin zu Tage. Durch vorherigen Kaliumzusatz wird die oberflächenspannungerhöhende Cholinwirkung verstärkt, durch vorherige Calciumzugabe tritt nach Cholin Oberflächenspannung-Erniedrigung ein. Die Verfasser haben die Versuche am *Läwen-Trendelenburg*schen Froschpräparat gemacht und dabei gesehen, daß nach Vorbehandlung mit Lecithin die Adrenalinwirkung fast völlig aufgehoben, die Cholinwirkung verstärkt wird; die Wirkung von Calciumchlorid wird abgeschwächt, die vom Kaliumchlorid verstärkt. Das Umgekehrte erreichten die Verfasser mit Cholesterin. Durch Lecithin-

Ringer-Lösung erzielt man am Straubschen Froschherz Herzstillstand in Diastole, durch Cholesterin-Ringer-Lösung eine stark systolische Wirkung, es wird somit durch Lecithin ein vagischer Zustand, durch Cholesterin ein sympathischer Zustand erzielt.

*Tabelle.*

| Nr. | Name | Krankheit | Zucker in g-% | Cholesterin mg-% | Org. Phosph. mg-% | Anorg. Phosph. $P_2O_5$ | Ca mg-% | K mg-% | Rest. N. mg-% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ma. | Diab. mell. . . . | 0,241 | 181 | 12,1 | 7,3 | 11,7 | 20,16 | 81,2 |
| | | nach Insulin . . . | 0,042 | 155 | 13,1 | 1,9 | 13,4 | 17,47 | 72,6 |
| 2 | Ba. | Diab. mell. . . . | 0,269 | 261 | 19,2 | 6,5 | 11,6 | 24,78 | 36,3 |
| | | nach Insulin . . . | 0,018 | 287 | 23,3 | 2,6 | 14,2 | 20,02 | 50,0 |
| 3 | Je. | Diab. mell. . . . | 0,175 | 202 | 16,8 | 4,2 | 11,2 | 18,15 | 56,0 |
| | | nach Insulin . . . | 0,054 | 200 | 16,1 | 4,2 | 12,24 | 20,45 | 50,4 |
| 4 | Gr. | Diab. + Schrumpfniere . . . . . . | 0,308 | 307 | 18,7 | 6,1 | 11,2 | 24,77 | 39,2 |
| | | nach Insulin . . . | 0,179 | 307 | 20,0 | 4,8 | 13,7 | 25,56 | 33,6 |
| 5 | Za. | Diab. mell. . . . | 0,209 | 202 | 16,0 | 4,9 | 10,9 | 17,4 | 50,4 |
| | | nach Insulin . . . | 0,124 | 164 | 16,0 | 2,3 | 12,34 | 17,53 | 26,74 |
| 6 | Al. | Diab. mell. . . . . | 0,219 | 307 | 21,8 | 4,8 | 11,60 | 17,61 | — |
| | | nach Insulin . . . | 0,122 | 290 | 17,1 | 2,9 | 12,4 | 14,98 | — |
| 7 | Ad. | Diab. mell. . . . . | 0,129 | 125 | 9,4 | 4,5 | 11,0 | 32,59 | 67,2 |
| | | nach Insulin . . . | 0,119 | 118 | 10,6 | 3,7 | 11,5 | 22,72 | 44,8 |
| 8 | Ba. | Diab. mell. . . . . | 0,280 | 143 | 19,2 | 6,8 | 11,5 | 20,45 | 39,2 |
| | | nach Insulin . . . | 0,036 | 96 | 20,3 | 3,9 | 12,4 | 19,67 | 30,8 |
| 9 | Me. | Diab. u. Nephrit. | 0,145 | 202 | 15,5 | 2,4 | 13,8 | 22,72 | 50,4 |
| | | nach Insulin . . . | 0,041 | 204 | 13,3 | 1,2 | 13,2 | 23,15 | 50,4 |
| 10 | Ma. | Diab. mell. . . . . | 0,195 | 222 | 12,3 | 7,3 | 11,3 | 21,16 | 33,6 |
| | | nach Insulin . . . | 0,059 | 235 | 15,2 | 4,7 | 11,3 | 19,67 | 42,0 |
| 11 | Da. | Magenneurose . . | 0,092 | 205 | 14,1 | 5,4 | 11,3 | 25,40 | — |
| | | nach Insulin . . . | 0,048 | 177 | 17,1 | 3,3 | 12,1 | 21,23 | — |
| 12 | Si. | chron. Ruhr . . . | 0,119 | 105 | 12,8 | 5,7 | 12,6 | 22,86 | 44,8 |
| | | nach Insulin . . . | 0,032 | 87 | 10,0 | 4,1 | 11,30 | 16,83 | 61,6 |
| 13 | Mat. | Magenneurose . . | 0,099 | 190 | 11,5 | 4,7 | 11,4 | 16,90 | 30,8 |
| | | nach Insulin . . . | 0,025 | 188 | 14,3 | 1,8 | 12,10 | 17,96 | 25,2 |
| 14 | Fo. | Vagotonie . . . . | 0,117 | 295 | 15,1 | 5,4 | 12,5 | 18,1 | 44,80 |
| | | nach Insulin . . . | 0,054 | 235 | 15,8 | 5,1 | 10,60 | 20,95 | 19,04 |
| 15 | Ei. | Vagotonie . . . . | 0,102 | 216 | 18,5 | 6,4 | 11,10 | 19,1 | 33,6 |
| | | nach Insulin . . . | 0,052 | 190 | 19,2 | 3,4 | 11,8 | 16,9 | 39,2 |

Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so erhält man folgende Bilder für das Gewebe:

Vagischer Zustand: Alkalisch[1]) — Kalium — Lecithin — Cholin.

Sympathischer Zustand: Sauer — Calcium — Cholesterin — Adrenalin.

Damit ist das umgekehrte Verhältnis jeweils im Serum zu erwarten.

*Nach diesen Begriffen unterscheidet man vagische und sympathische Konstitutinostypen. Nach diesen Begriffen treibt man Therapie. Diese Begriffe haben aber u. E. die Feuerprobe erst noch zu bestehen, denn die Begriffe vagisch und sympathisch können nur dann einen vollen Sinn haben, wenn sie jeweils determiniert sind durch bestimmte Verschiebungen im intermediären Stoffwechsel. Es gibt keinen Konstitutionstyp, der nicht zugleich ein Stoffwechseltyp wäre.*

Wir haben es uns deshalb zur Aufgabe gestellt, bei den verschiedensten Stoffwechselerkrankungen und an Hand deren Beeinflussung durch die spezifischen Pharmaka die Begriffe vagisch und sympathisch auf ihre Gültigkeit zu prüfen.

Zunächst haben wir diese Prüfungen an dem Diabetes mellitus durchgeführt, da wir im Insulin ein Mittel haben, das in den veränderten Stoffwechsel energisch eingreift. Wir dürfen vorausschicken, daß wir nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen die Begriffe vagisch und sympathisch für den Diabetes mellitus als gültig anerkennen müssen.

Wir untersuchten den Blutzucker (*Hagedorn-Jensen*), Cholesterin (*Autenrieth* und *Funk*), anorganischen und organischen Phosphor (*Greenwald*, in der Modifikation von *Kleinmann*), Calcium und Kalium (*Kramer* und *Tisdall*), Reststickstoff (*Bang*).

Der normale Cholesteringehalt beträgt nach:

| | |
|---|---|
| Autenrieth und Funk . . . | 140—160 mg-% |
| De Bella . . . . . . . . . . | 140 mg-% |
| Epstein . . . . . . . . . . . | 160—200 mg-% |
| Labbé . . . . . . . . . . . | 150—160 mg-% |
| Klein . . . . . . . . . . . . | 177 mg-% |

Beim Diabetes findet man fast durchwegs einen erhöhten Cholesteringehalt. (*Bacmeister* und *Havers*, *Listo*, *Epstein*, *Ducuing*, *Campbell*, *Calzavara*, *Barát*, *Artom*, *Loeper*, *Williams*, *Blau*, *N. F.*, *Jedlička*).

| | |
|---|---|
| Klinkert . . . . . . . . . . | bis zu 490 mg-% |
| Schmidt, Harry D. . . . . . | bis zu 415 mg-% |
| Chauffard . . . . . | 320 bzw. 478 mg-% |
| Strauss, Hermann . . . . . . | um 250 mg-% |
| Labbé . . . . . . . . . . . | im Mittel 282 mg-% |

[1]) Auf den Säuren-Basen-Antagonismus hat *J. Loeb* schon 1911 hingewiesen.

Der normale Calciumgehalt beträgt nach:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Brown, Ellen . . . . | Mittel 9,5 mg-% | Kylin. . . . | zwischen 10,75—12 mg-% |
| | | über 40 Jahre | „ 10,6—11,5 „ |
| Koechig . . . . . . | 9,5—11 mg-% | Jansen . . . | 9—10—13 Mittel 11 „ |
| Herzfeld, E. . . . . | 10—12 mg-% | Coates . . . | 10,9 mg-% |
| György . . . . . . . | 10,2 mg-% | Weil, Mathieu | 10,0—12,0 mg-% |
| Tómasson . . . . . . | 9,4—11,3 mg-% | Thro, Wm. . | 9,2—11,1 mg-% |
| Steward . . . . . . | 9,5—9,6 mg-% | Sergent . . . | 10,0—11,5 mg-% |
| Matz, Ph (16—43 J.) . | 9—12 mg-% | Mark, R. . . | 10—12 mg-% |
| Leicher . . . . . . . | 11—12 mg-% | über 40 J. . | zwischen 10,6 u. 11,2 mg-% |
| Kramer u. Tisdall . . | 9,3—10,0 mg-% | Billigheimer . | 8,5—10,5 mg-% |
| Wesselow . . . . . . | 9—11 mg-% | Zondek, H., Petow und Siebert | 10,2—10,7 mg-% |

*Mark* fand bei Diabetikern erhöhte Calciumwerte im Mittel 12,1 mg-%. Wir fanden einen Durchschnittswert von 11,5 mg-%.

Das Kalium beträgt im Mittel nach *Kramer* und *Tisdall* 19,5 mg-%, *Blum L. E.* 17—31 mg-%, *Wilkens* 15—30 mg-%. Beim Diabetes fanden wir einen Durchschnittswert von 22,62 mg-%.

Der anorganische Phosphor beträgt nach *Pincussen* 4 mg-% $P_2O_5$. Beim Diabetes fanden wir einen Durchschnittswert von 5,5 mg-% $P_2O_5$.

Für den organischen Phosphor (Lecithin) fanden wir einen Durchschnittswert von 13,2 mg-% $P_2O_5$, beim Diabetes 16,4 mg-%.

Als Durchschnittswert für den Reststickstoff ergab sich beim Diabetes 45,35 mg-%.

Diese Werte zeigen, daß beim Diabetes neben dem Blutzucker das Cholesterin, der organische und anorganische Phosphor, Kalium erhöht sind, die Werte für das Calcium und für den Reststickstoff liegen an der Obergrenze der Norm.

Neben dem hypoglykämischen Effekt des Insulins fanden wir noch andere wesentliche Veränderungen im Serum.

Der Cholesterinspiegel zeigte keine konstante Veränderung. Jedenfalls war nicht immer eine Senkung festzustellen, wie sie andere Autoren (*Nitzescu, Labbé*) annehmen. In den seltensten Fällen war, wie *Lough* feststellte, eine Senkung bis zur Norm zu beobachten. Die Hypoglykämie geht nicht mit der Senkung des Cholesterinspiegels parallel. Die Senkung des Cholesterinspiegles geht der Blutzuckersenkung nicht voran. Wahrscheinlich wird das Cholesterin, das nach *Schoen* und *Lange* beim Diabetes im wesentlichen in den Blutzellen gespeichert ist, durch das Insulin freigemacht und wird zur weiteren Verbrennung disponibel. Im allgemeinen schwindet auch die Lipämie nach Insulin.

Alle Autoren fanden nach Insulin einen starken Abfall des anorganischen Phosphors (*Briggs*, *Bierry* und *Moquet*, *Allan*, *Lathan* und *Keefer*, *Harrop* und *Benedict*, *Bolliger* [von 8 auf 5 mg-%], *Blathenvick*,

*Winter* und *Smith*, *Perlzweig*, *Wigglesworth*, *Savino*). In unseren Versuchen ging der anorganische Phosphor im Mittel von 5,48 auf 3,22 mg-% $P_2O_5$ herunter. *Kurokava* fand auch nach Atropin, Pilocarpin eine Senkung. Was geschieht mit dem anorganischen Phosphor? *Allan* und seine Mitarbeiter beobachteten, daß nach Insulin der anorganische Phosphor während 3—6 Stunden beim hungernden Hunde aus dem Harn verschwindet. *Wigglesworth*, *Woodrow*, *Smith* und *Winter* sahen nach Insulin keine Steigerung der Phosphorausscheidung im Harn. *Mazzocco* fand Abnahme des Phosphors im Harn.

Es ist zunächst anzunehmen, daß das Insulin den Aufbau aus dem anorganischen Phosphor zur Hexosephosphorsäure aktiviert. Das würde der Auffassung von *Bierry*, *Blathenvick*, *Bolliger*, *Brugsch* entsprechen. Insulin würde dann den gestörten Zuckerabbau hemmen zugunsten des Glykogenansatzes über Hexosephosphorsäure (*Brugsch*). Eine umgekehrte Wirkung wird bis zu einem gewissen Grade durch Adrenalin erzielt (*Lawaczeck*).

Wenn auch bei unseren Mittelwerten der organische Phosphor nur von 16,10 auf 16,52 mg-% anstieg, so fanden wir doch in einzelnen Fällen eine wesentlich größere Zunahme. Wahrscheinlich finden nicht immer diese extremen Verschiebungen zwischen anorganischem und organischem Phosphor statt, weil der Diabetiker oft nicht über genügend disponiblen anorganischen Phosphor verfügt. Ähnlicher Auffassung sind auch *Kolodziejska* und *Funk*, die die Ungleichheit der Insulinwirkungen auf dieses Moment zurückführen. Außerdem ist nicht ganz der verschiedene Gehalt an Cholin bei Insulinpräparaten auszuschließen (*Abderhalden*). Da die Phosphorausscheidung im Harn nicht zunimmt, ja sogar für einige Zeit verschwindet, ist an die Möglichkeit von Konzentrationsänderungen im Blut nicht zu denken, dagegen spricht auch ein anderes Moment, daß in einem großen Teil unserer Insulinversuche der Gesamtphosphor vor und nach Insulin fast annähernd gleich blieb. Diese Beobachtung machten auch *Wigglesworth* und seine Mitarbeiter. *György* nimmt als Bildungsstätte der Harnphosphate die Nierenzellen an, wo ein Zerfall des organischen Phosphors stattfindet. Insulin würde also diesen Phosphorzerfall blockieren.

Sehr deutlich zeigt sich der Antagonismus zwischen Calcium und Kalium. Nach Insulin steigt das Calcium im Mittel von 11,58 auf 12,66 mg-%, Kalium fällt von 21,98 auf 20,12 mg-%. Wahrscheinlich findet dieser Austausch der Ionen im Gewebe statt. Wir würden damit durch das Insulin im Gewebe einen vagischen Effekt erzielen. Diese Ergebnisse fügen sich auch in die Beobachtungen *Györgys*, der durch Kalium eine Beförderung, durch Calcium eine Verzögerung im Abbau der organischen Phosphorverbindungen erzielte. Durch Insulin wird somit eine Verstärkung dieser Wirkung erzielt.

Wir beobachteten außerdem noch das Verhalten des Reststickstoffes im Serum vor und nach Insulin. Auch hier zeigten sich Veränderungen. Der Reststickstoff, der an sich beim Diabetiker an der oberen Grenze der Norm liegt (45,35 mg-% im Mittel), geht nach Insulin auf 40,13 mg-% herunter. Es ergibt sich daraus der therapeutische Versuch, das Insulin auch im urämischen Coma anzuwenden.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen:

*Beim Diabetes mellitus sind neben dem Blutzucker das Cholesterin, der organische und anorganische Phosphor, Kalium erhöht*; *Calcium* und *Reststickstoff liegen an der oberen Grenze der Norm.*

*Nach Insulin erzielen wir eine wesentliche Veränderung im antagonistischen System. Der Cholesterinspiegel und mit ihm die Lipämie gehen zurück. Der anorganische Phosphor sinkt und wird mit großer Wahrscheinlichkeit zur Synthese von Hexosephosphorsäure verwertet* (*Anstieg des organischen Phorsphors*).

*Der Kaliumspiegel im Serum sinkt, das Calcium steigt an, d. h. es wird wohl durch das Insulin das Calcium im Gewebe mobilisiert und der weitere Abbau von Phosphorsäure gehemmt.*

*Außerdem sinkt oft der Reststickstoff im Serum nach Insulin.*

*Diese Beobachtungen erlauben den Schluß, daß man nach Insulin beim Diabetes mellitus wahrscheinlich im Gewebe einen vagischen Effekt erzielt.*

Ähnliche Versuche mit Schilddrüsensubstanz, Parathyreoidea, Adrenalin und Cholin, Atropin, Ergotamin sind im Gange.

---

## Literatur.

*Abderhalden, E.*, Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 6, Abt. VIII, Teil 1, 1922/1925. Physiolog. Praktikum. Berlin 1922. — *Abderhalden, E.* u. *Ernst Gellhorn*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **208**. 1925. — *Achard, Ch., A. Ribot* u. *Léon Binet*, Rev. de méd. **38**, 447/456. 1921. — *Albano, F.*, Gazz. internaz. med.-chir. **1925**, 185/187. — *Allan, F., B. R. Dickson* u. *J. Markowitz*, Americ. journ. of physiol. **70**, 333/343. 1924. — *Allen, F. M.*, Journ. of met. research. **3**, 589—621. 1923. — *Anderson, G. H.*, Biochem. Journ. **27**, 43—48. 1923. — *Apert* u. *Rouillard*, Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. **72**, 822—824. 1912. — *Artom, C.*, Arch. internat. de phys. **22**, 32—42. 1923. — *Autenrieth, W.* u. *A. Funk*, Münch. med. Wochenschr., **60**. 1913. — *Bacmeister* u. *Henes*, Dtsch. med. Wochenschr. **39**, 544—546. — *Bacmeister* u. *Havers*, Dtsch. med. Wochenschr. **40**, 385—388. 1914. *Bálint, A.* u. *L. Goldschmidt*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**. 1922. — *Barát, Irene*, Wiener klin. Wochenschr. **36**, 221—223. 1923. — *Barát, Irene*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 353—356. 1924. — *Barát, Eugen*, Med. Klin., **20**, 1621—1622. 1924. — *Barbarczy, M. v.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **147**, 108—112. 1925. — *Barrio, N. G.*, Journ. of laborat. a. clin. med. **9**, 54—56. 1923. — *Baumann, E. J.* u. *O. M. Holly*, Journ. of biol. chem. **55**, 457—475. 1923. — *Bayo, Jaume Pi-Suner*, Biochem. Zeitschr. **155**, 299—312. 1925. — *Bertram, F.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, 407—437. 1924. — *Beumer, H.* u. *M. Bürger*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **13**, Heft 2. — *Beumer, H.* u. *F. Schäfer*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **33**. 1922. — *Bierry, H.* u. *L. Moquet*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 250—252. 1924 u. **92**. 1925. —

*Billigheimer, E.*, Klin. Wochenschr. **1**, 256—258. 1922. — *Blathenvick, N. R.*, *Marion Bell* u. *Elsie Hill*, Journ. of biol chem. **61**, 241—259. 1924. — *Blau, N. F.* u. *S. P. Nicholson jr.*, Arch. of internat. med. **26**, 738—750. — *Blum, L.*, *E. Aubel* et *R. Hausknecht*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 498—500, 1159—1162. — *Bokay, Z. v.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **108**. 1925. — *Bolliger, A.*, *F. W. Hartman*, Journ. of biol. chem. **64**, 91—109. 1925. — *Briggs, A. P.*, *J. Koechig*, *E. A. Doisy* and *C. J. Weber*, Journ. of biol. chem. **58**, 721—730. 1924. — *Brown, A.*, *J. F. Mac Lachlan* and *R. Simpson*, Americ. journ. of dis. of childr. **19**, 413—428. — *Brugsch, Th.*, Dtsch. med. Wochenschr. **50**, 491—494. 1924. — *Brugsch, Th.*, *A. Benatt*, *Hans Horsters* u. *R. Katz*, Biochem. Zeitschr. **147** u. folg. — *Bürger, M.* u. *Beumer*, Berl. klin. Wochenschr. **50**, 112—114. 1913. — *Calzavara, D.*, Zentralbl. f. Chir. **51**, 1405. 1924. — *Campbell, J. M. A.*, Quart. journ. of med. **18**, 1924. — *Chabrol, E.* u. *H. Benard*, Gaz. des hôp. civ. et milit. **94**, 437—445. 1921. — *Chauffard, A.*, *G. Laroche* et *A. Grigaut*, Ann. de méd. **8**, 69—91, 321—334. — *Clark, G. W.*, Proc. of the soc. f. exp. med. **18**, 165—166; Journ. of phys. **59**. 1925. — *Coates, V.* and *P. Ch. Raiment*, Biochem. Journ. **18**, 921—924. 1924. — *Daniélopolu, D.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**, 721—722. 1922; Journ. de phys. et de pathol. gén. **21**, 704—715. 1923; Bull. méd. **37**. 1923. — *Drabkin, D. L.*, Journ. of phys. **60**, 155—160. 1925. — *De Bella, E.*, Riv. ital. di ginecol. **2**, 5—23. 1923. — *Dresel, K.*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **22**, 34—53. — *Dresel, K.* u. *R. Katz*, Klin. Wochenschr. Jg. **1**, 1601—1603. 1922. — *Dresel, K.* u. *H. Zemmin*, Biochem. Zeitschr. **139**, 463—469. 1923. — *Dresel, K.* und *E. Wollheim*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **205**. 1924. — *Dresel, K.*, Klin. Wochenschr. **3**. 1924. — *Dresel, K.* u. *R. Sternheimer*, Klin. Wochenschr. **4**, 816—819. 1925. — *Ducuing, J.*, *J.-J. Rouzaud* et *C. Soula*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 1263—1264. 1923. — *Elias, H.* u. *St. Weiss*, Berlin. Klin. Wochenschr. **58**, 959—960; Wien. Arch. f. klin. Med. **4**, 29—58. 1922. — *Elias, H.*, *J. Güdemann* u. *F. Kornfeld*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**. 1924. — *Epstein, A.* u. *H. Olsan*, Journ. of biol. **11**, 313—322. 1912. — *Epstein, A.* u. *H. Lande*, Arch. of internat. med. **30**. 1922. — *Feigl, J.*, Biochem. Zeitschr. **111**, 108—114; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **111**, 280. — *Fetter, W. J.*, Arch. of internat. med. **31**. 1923. — *Fraser, M. T.* u. *J. A. Gardner*, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. **81**. 1909. — *Freind, H.*, Med. journ. a. record **120**, 59—62. 1924. — *Galdi, F.*, Folia med. **8**, 68—77, 109—120. — *Glaser, F.*, Klin. Wochenschr. **3**, 1492—1493. 1924. — *Grigaut, A.* et *R. Yovanovitch*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**. 1924. — *Gröbly, W.*, Arch. f. klin. Chir., **115**, 261—274. — *György, P.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**, 3. Folge, S. 1—12. 1922; — Biochem. Zeitschr. **161**, 157—177. 1925. — *Harrop jun., G. A.* and *E. M. Benedict*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **20**, 430—431. 1923; Journ. of biol. chem. **59**, 683—697. 1924. — *Hayashi, T.*, Mitt. a. d. med. Fak. d. Kais. Univ. Tokio **32**. 1924. — *Hepner, E.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **73**, 603. 1898. — *Herzfeld, E.* u. *J. Neuburger*, Dtsch. med. Wochenschr. **50**, 1324—1325. 1924. — *Hess, A. F.* and *M. A. Lundagen*, Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. **19**, 380—382. 1922. — *Hildebrandt, F.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 142—148. — *Howland, J.*, and *B. Kramer*, Americ. journ. of dis. of childr. **22**, 105—119. — *Hürthle, K.*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**. 1896; Dtsch. med. Wochenschr. 1896. — *Jansen, W. H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **144**, 14—18. 1924. — *Jedlička, J.*, Časopis lék. česk. **60**, 372—374, 383—387, 401—405. — *Kavaliova, M. M.*, Arch. des scienc. biol. **17**, 279—307. 1912. — *Kehrer, E.*, Arch. f. Gynäkol. **112**, 487—523. 1920. — *Klein, W.* u. *L. Dinkin*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **92**. 1914. — *Klinkert, D.*, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **2**, 2045—2063. 1912; Berlin. klin. Wochenschr. **50**, 820—825. — *Koechig, J.*, Journ. of laborat. a. clin. med. **9**, 679—685. 1924. — *Kohn, R.* u. *E. Pick*, Pflügers Arch.

f. d. ges. Physiol. **189**, 137—143; **190**, 108—117. — *Kolodziejska, S.* et *C. Funk*, Cpt. rend des séances de la soc. de biol. **91**. 1924. — *Kramer, B.* and *F. F. Tisdall*, Journ. of biol. chem. **53**, 241—252. 1922. — *Kraus, Fr.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 201. — *Krehl, L.*, Patholog. Physiologie. Leipzig 1920. — *Kurokawa, T.*, Tohoku journ. of exp. med. **5**. 1925. — *Kürten, H.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 248—261. — *Kylin* u. *B. Silfersvärd*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, 47—50. 1924. — *Kylin, E.*, Med. Klinik **21**. 1925 und Klin. Wochenschr. **4**. 1925. — *La Barre, J.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 393—397. 1924. — *Labbé, M.* et *J. Heitz*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **40**, 1546—1560. 1924. — *Landois-Rosemann*, Lehrb. d. Physiologie des Menschen, 16. Aufl. 1919. — *Landsberger, M.*, Klin. Wochenschr. **3**. 1924. — *Lawaczeck, H.*, Biochem. Zeitschr. **145**, 351—372. 1924; Klin. Wochenschr. **4**, 1858—1861. — *Lehmann, D.*, Dtsch. med. Wochenschr. **47**, 41—42. — *Laufberger, V.*, Klin. Wochenschr. **4**. 1925. — *Leicher, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **141**. 1922. — *Leites, S. M.*, Wratschebnoje djelo **1925**. — *Lesné, E.*, *L. de Geunes* et *Ch.-O. Guillaumin*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **177**, 1160—1162. 1923. — *Letsche, E.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 110. 1907. — *Leupold, E.*, Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, Sonderband. 8—21. 1923. — *Liftchütz, J.*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **117**. 201—211. — *Lillie, R. S.*, Americ. journ. of phys. **5**, 56; **7**, 25; **10**, 419; **17**, 89. — *Listo, P.*, Riv. crit. di clin. med. **21**, 409—414. 1920. — *Loeb, J.*, Americ. journ. of phys. **3**, 383. 1900; **6**, 411. 1902; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **88**, 68. 1901; **97**, 394. 1903; Biochem. Zeitschr. **33**, 489. 1911, **39**, 167. 1912. — *Loeb, J.* u. *Wasteneys*, Biochem. Zeitschr. **31**, 450, **32**, 155, **33**, 480. 1911. — *Loeper, M.*, Progr. méd. **51**, 37—40. 1924. — *Loewi, O.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 343. 1912. — *Lough, W. G.* and *J. A. Killian*, Med. clin. of North America **8**. 1924. *Lubowski, O.*, Dtsch. med. Wochenschr. **49**. 1923. — *Magenta, M.-A.* et *A. Biasotti*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**, 249—250. 1924. — *Mahnert, A.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**, 442—448. 1924. — *Mark, R.*, Journ. of metabolic research **4**, 135—150. 1923. — *Martland, M.*, *F. S. Hausman* and *R. Robinson*, Biochem. Journ. **18**. 1924. — *Matz, Ph. B.*, Americ. review of tubercul. **11**, 250 bis 274. 1925. — *Mazzocco, P.* et *V. Morera*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 30. 1924. — *Meyer-Bisch, R.* u. *F. Günther*, Biochem. Zeitschr. **152**. 1924. — *Meyer-Bisch, R.*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. S. 330—332. 1925. — *Much, A.*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 30. 1924. — *Neilson, Ch. H.* and *H. Wheelon*, Journ. of labor. a. clin. med. **6**, 568—578. — *Nitzescu, J.-J.*, *C. Popescu-Inotesti* et *J. Cadariu*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**, 538—539. 1924. — *Nomura, T.*, Tohoku journ. of exp. med. **5**. 1924. — *Oppenheimer, C.*, Grundriß der Physiologie, Leipzig 1922. — *Ostwald, Wolfgang*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **106**, 568. 1905. — *Parhon, C.-J.*, et *M. Parhon*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 1923. — *Parturier, G.*, Presse méd. **33**. 1925. — *Pighini, G.*, Riv. speriment. di freniatr., arch. ital. per le malatt. nerv. e ment. **45**, 1—40. — *Regniers, P.*, Cpt. rend. des séanes de la soc. de biol. **91**. 1924. — *Reicher, R.*, Kongreß für innere Medizin 1913. — *Rothschild, F.* u. *M. Jacobsohn*, Kongreß für innere Medizin 1926, 13. April. — *Rubino* u. *Varela*, Klin. Wochenschr. **2**. 1923. — *Rubner, M.*, Klin. Wochenschr. **4**. 1925. — *Sakurai, T.*, *A. Huruya* u. *K. Inoue*, Journ. of biochem. **4**. 1924. — *Savino, E.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 29. 1924. — *Schenk, P.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 269—274. 1921. — *Schmidt, H. B.*, Arch. of internat. med. **13**. 121—130; Anal. of clin. med. **1**, 66—68. 1922. — *Schoen, R.* u. *H. Lange*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. S. 333—335. 1925. — *Schönheimer, R.*, Biochem. Zeitschr. **147**, 258—263. 1924. — *Scoville, D. H.*, Zeitschr. f. d. ges. Anatomie, Abt. 2, Zeitschr. f. Konstitutionslehre **10**. 1925. — *Semler, R.* Klin. Wochenschr. **4**. 1925. — *Sergent, E.*, Presse méd. **29**, 813—816. 1921; Rev.

de la tubercul. **5**, 547—548. 1924. — *Sisto, P.*, Ann. di clin. med. **11**, 14—30. — *Staub, H., F. Günther* u. *R. Fröhlich*, Klin. Wochenschr. **2**, 2337—2338. 1923. — *Sternschein, E.*, Zeitschr. f. d. ges. Anatomie, Abt. 1, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **64**, S. 441—444. 1922. — *Stewart, C. P.* and *J. Burdon, Sanderson Haldane*, Biochem. Journ. **18**. 1924. — *Stheeman, H. A.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **94**, 3. Folge; **44**, 27—54. — *Storm van Leeuwen, W.* and *A. S. György*, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **20**, 1—16. 1922. — *Strauss, H.* u. *W. Schubardt*, Zentralbl. f. inn. Med. **43**, 425—437. 1922. — *Thro, Wm. C.* and *M. Ehn*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **20**, 313—315. 1923. — *Tolstoi, E.*, Journ. of biol. chem. **55**. 1923. — *Tómasson, H.*, Klin. Wochenschr. **3**. 1924. — *Tschiember*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 195—197. 1924. — *Tezner. O.* u. *M. Turolt*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 1—10. 1921. — *Wacker, L.* u. *W. Hueck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 416. 1913. — *Weil, M. P., Ch.-O. Guillaumin* et *R. Weismann-Netter*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, 732—734. 1923. — *Wesselow, O. L. V. de*, Quart. journ. of med. **16**, 341—362. 1923. — *Wiechmann, E.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**. 1924. — *Wigglesworth, V. B., C. E. Woodrow, W. Smith* and *L. B. Winter*, Journ. of phys. **57**, 447—450. 1923. — *Wigglesworth, V. B.* and *C. E. Woodrow*, Proc. of the roy. soc. of London Ser. B., **95**. 1924. — *Wilkins, L.* and *B. Kramer*, Arch. of internat. med. **31**, 916—922. 1923. — *Williams, J. R.*, Americ. journ. of phys. **5**, 284—289. — *Winter, L. B.* and *W. Smith*, Journ. of phys. **58**, 327—333. 1924. — *Zimmermann, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. **50**, 686—687. 1924. — *Zondek, H., H. Petow* u. *W. Siebert*, Zeitschr. f. klin. Med. **99**. 1923. — *Zondek, S. G.*, Biochem. Zeitschr. **132**. 1922. — *Zucker, T. F.* and *M. B. Gutmann*, Proc. of the soc. for exp. biol. a. med. **19**. 169—171.

(Aus dem Staatsinstitut für Physiatrie und Orthopädie in Moskau. — Direktor: Prof. *S. Wermel.*)

# Über den Mechanismus der Wirkung der kohlensauren Mineralbäder.

Von

Prof. **S. Wermel** †.

*(Eingegangen am 4. Mai 1926.)*

## 1. Mitteilung.

Obgleich die Ärzte auf eine bereits jahrhundertelange Erfahrung über die Wirkung der Mineralbäder zurückblicken dürfen, bleibt das eigentliche Wesen dieser Wirkung, insbesondere aber die Bedeutung der chemischen Zusammensetzung des Mineralwassers, resp. der in demselben gelösten Salze, rätselhaft. Die meisten Ärzte vertreten die Ansicht, daß die Salze die Haut reizen und auf diese Weise die thermische und mechanische Einwirkung des Mineralbades im Vergleich zu dem einfachen Süßwasserbade verstärken. Dabei findet jedoch die ungleiche Wirkung der Bäder von verschiedener chemischen Zusammensetzung keine genügende Erklärung; noch weniger werden wir über die Ursache der Verschiedenheit der Einwirkung der natürlichen und künstlichen Bäder aufgeklärt. Wir sind gezwungen anzunehmen, daß der Mechanismus ein noch komplizierterer und die Wirkung der Salze, welche die Haut imbibieren, nicht nur auf eine Reizung der Haut zurückzuführen ist. *Groedel*[1]) äußert sich hierüber folgendermaßen: „Selbstverständlich spielt die Reizung der sensiblen Hautorgane eine Rolle bei der Bädertherapie. Aber nicht die überragende Rolle, die wir früher vermuteten." Das ist auch ohne weiteres klar. In dieser Mitteilung gehe ich nur auf die Wirkung der kohlensauren Bäder ein, welche bekanntlich hauptsächlich bei chronischen Herzerkrankungen indiziert sind. Diese Frage fand mannigfache Bearbeitung und zwar seitens namhafter Autoritäten, welchen die genauesten, kompliziertesten Untersuchungsmethoden zur Verfügung standen; doch ist sie auch bis heute noch nicht gelöst. Der Grund hierzu liegt m. E. darin, daß von allen Komponenten, welche zu dem Bestande des kohlensauren Bades gehören, nur in der Kohlensäure das wirksame Agens vermutet worden ist. Ich möchte aber fragen, wo, in welchem Handbuch der Pharmakologie etwas über die Bedeutung der Kohlen-

[1]) *Groedel*, Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie **30**, Heft 1. 1925.

säure für die Blutzirkulationsorgane zu finden ist. Auch mittels genauester Untersuchungen konnte diese Bedeutung nicht festgestellt werden. Wenn aber die heilende Wirkung des Bades nicht der Kohlensäure zuzuschreiben ist, so müssen wir unter den Bestandteilen des kohlensauren Mineralwassers ein anderes wirksames Agens suchen, welches befähigt wäre, die Arbeit des Herzens zu beeinflussen.

Wenn wir die Zusammensetzung der kohlensauren Mineralwässer näher betrachten, so finden wir in allen einen relativ hohen Gehalt an Ca-Ionen.

Tabelle 1. *Analyse der kohlensauren Quellen von Nauheim*[1]) *und Kislowodsk*[2]).

| In 1 kg Wasser | Großer Sprudel g | Friedrich-Wilhelm Sprudel g | Ernst-Ludwig Sprudel g | Narsan g |
|---|---|---|---|---|
| 1. Chlor-Ca ($CaCl_2$) . . . . | 1,783 | 3,324 | 2,942 | — |
| Ca-bicarbon ($Ca[HCO_3]_2$) | 2,128 | 1,122 | 1,008 | 1,4204 |
| | 3,911 | 4,446 | 3,950 | |
| Ca-Ionen (Ca″) . . . . . | 1,186 | 1,497 | 1,331 | 0,3622 |
| Milli-Mol. (Ca″) . . . . | 29,57 | 37,34 | 33,18 | — |
| 2. Chlor-Na . . . . . . . . | 19,54 | 27,15 | 22,71 | 0,1891 |
| Na-Ionen (Na′) . . . . | 7,702 | 10,70 | 8,952 | 0,1181 |
| Milli-Mol. . . . . . . . | 334,1 | 464,3 | 388,4 | — |
| 3. Freie $CO_2$ . . . . . . . | 3,964 | 3,311 | 2,963 | 2,1620 |

Erwähnenswert ist, daß auch die Schwefelquellen in Mazesta, welche letzterzeit bei Herzerkrankungen besonders empfohlen werden, im Liter 1,4326 g Ca-Salze und 0,4495 g freie $CO_2$ enthalten.

Schon im Jahre 1881—1883 hat *Sidney Ringer* feststellen können, daß die Tätigkeit des isolierten Froschherzens verhältnismäßig rasch erlischt, wenn als Nährflüssigkeit eine dem Blute isotonische Salzlösung benutzt wird. Setzt man aber zu dieser Flüssigkeit Calcium zu, so können sogar die schon erloschenen Kontraktionen aufs neue einsetzen. Weitere experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen bestätigen in vollem Maße die große Bedeutung der Ca-Ionen für die Arbeit des Herzens. Daher beschlossen wir, die Wirkung der Ca-Salze bei verschiedenen chronischen Herzkrankheiten zu prüfen. Da aber für viele Arzneimittel der *intracutanen* Einverleibung entschiedene Vorzüge vor den anderen Anwendungsarten (per os, subcutan, intravenös) zukommen, und da wir uns dem Verständnis der Wirkungsweise der Mineralbäder nähern wollten, so führten wir die Ca-Ionen mittels des elektrischen

[1]) Deutsches Bäderbuch. Leipzig 1907.

[2]) *Karstens*, Die chemische Zusammensetzung der kaukasischen Mineralquellen. 1910 (russisch).

Stromes in die Haut ein; von da aus wird das Salz dann auf dem Wege der Lymph- und Blutgefäße befördert. Daß das Ca dabei tatsächlich ins Blut übertritt, glauben wir durch unsere Untersuchungen über den Serumkalkspiegel, die Blutgerinnung usw. bei Kranken, welche auf diese Art behandelt wurden, bewiesen zu haben[1]). Daß die Ionen aus dissoziierten Salzlösungen unter der Einwirkung einer treibenden Kraft in die Haut übergehen können, dürfte als allgemein bekannt gelten. Die Mineralwässer sind bekanntlich dissoziierte Salzlösungen (bei einigen dieser Wässer beträgt die Dissoziation fast 100%). Es kann also wohl die Möglichkeit einer Durchdringung verschiedener Ionen in die Haut und von da aus ins Blut kaum bezweifelt werden. Ich habe schon im Jahre 1924 in der Ärztegesellschaft in Essentuki und Kislowodsk dem Gedanken Ausdruck gegeben, daß die Mineralbäder keine epicutane, sondern eine intracutane Behandlungsmethode seien. Diese Annahme widerspricht nicht der Tatsache, daß die Salze nicht durch die unbeschädigte Haut einzudringen vermögen, da dieselbe nur für elektroneutrale Moleküle, nicht aber für elektrisch geladene Ionen festgestellt ist. Die ganze Hautdecke des Menschen, der in einem aus dissoziierten Salzlösungen zusammengesetzten Bade sitzt, wird von einer großen Anzahl von Ionen bombardiert; dieselben werden teilweise von den Kolloiden der Hautzellen adsorbiert, welche ihrerseits andere Ionen abgeben. Es ist möglich, daß bei der Adsorption der Ca-Kationen die Hautzellen ein anderes Kation in das Badewasser abgeben. Mit diesen Voraussetzungen traten wir an das Studium der Wirkung der kohlensauren Bäder heran; unsere Aufmerksamkeit wandten wir dabei in erster Linie den Ca-Ionen zu.

Die Ergebnisse der klinischen Beobachtungen bei chronischen Herzleiden nach Ca-Ionentherapie zeugen von einer weitgehenden Ähnlichkeit zwischen der Wirkung dieser Behandlungsmethode und derjenigen der kohlensauren Bäder. Die Beschreibung der letzteren entnehme ich *Groedel*[2]) und *Schott*[3]).

*Allgemeine Wirkung.* Jedes einzelne kohlensaure Mineralbad ruft das Gefühl eines intensiven Wohlseins hervor. Der Kranke fühlt sich beruhigt und gleichzeitig erfrischt; ruht er nach dem Bade aus, so fällt er in festen und traumlosen Schlaf. Bei aufgeregter Herztätigkeit verspürt der Kranke eine Beruhigung derselben, bei Herzschwäche — eine Kräftigung des Herzens. Denselben Erfolg zeitigten auch die einzelnen

[1]) Vortrag auf dem I. Allrussischen physiotherapeutischen Kongreß in Leningrad, im Mai 1925.

[2]) *F. Groedel*, Die physikalische Therapie der Herz-, Gefäß- und Zirkulationsstörungen. 1925.

[3]) *Th. Schott*, Physikalische Behandlung der chronischen Herzkrankheiten. 1916.

Prozeduren der Ca-Ionentherapie; ja die Kranken, welchen die Wirkung der kohlensauren Mineralbäder bekannt ist, betonen ausdrücklich die Ähnlichkeit in der subjektiven Reaktion auf diese beiden Behandlungsarten.

*Pulsfrequenz.* Die Änderungen der Pulsfrequenz treten besonders deutlich bei Blutzirkulationsstörungen hervor. Bei hoher Pulsfrequenz tritt Verlangsamung, bei niedriger Beschleunigung ein. Derselbe Erfolg kann auch bei Ca-Ionentherapie beobachtet werden.

*Blutdruck.* Nach dem einzelnen kohlensauren Bade schwankt der Blutdruck nur wenig. Im warmen Bade kann er ein wenig sinken, im kühleren steigen, entsprechend der Konzentration der $CO_2$ und der Salze. Diese Wirkungen werden aber hauptsächlich bei abnormer Pulsfrequenz beobachtet. Erst am Schlusse der Badekur tritt deutliche und dauernde Besserung ein. Nach der einzelnen Ca-Ionentherapieprozedur verändert sich der Blutdruck auch nur in geringem Maße, und zwar nur in den Fällen, wo er abnorm niedrig ist. Am Schlusse der Behandlung kann dagegen stets Erhöhung des Blutdrucks und Kräftigung der Herztätigkeit konstatiert werden; das ist um so bemerkenswerter, als die größte Mehrzahl unserer Kranken nur ambulant behandelt wurde und ihrer Berufstätigkeit nach wie vor nachging.

*Herzgröße.* Eine Änderung der Herzgröße nach dem einzelnen Bade konnte nur in wenigen Fällen von außerordentlicher Vergrößerung, und zwar auch dann nur in geringem Maße gefunden werden; in der Mehrzahl der Fälle tritt keine Änderung ein. Selbst am Schlusse der Kur ist das Herz nicht immer kleiner, als bei Beginn der Bäder, obzwar in der Mehrzahl der Fälle eine Verkleinerung beobachtet wird. Dasselbe gilt auch für die Ca-Ionentherapie.

Somit besteht eine weitgehende Analogie zwischen der Wirkung der kohlensauren Bäder und der Ionentherapie. Dabei muß bei den ersten noch die Wirkung der physikalischen Eigenschaften der Bäder, d. h. der Temperatur und des Drucks berücksichtigt werden. Diese Momente scheiden selbstverständlich bei der Ionentherapie aus. Dagegen verfügt die Ionentherapie ihrerseits über einen Faktor, der bei den Bädern fehlt, nämlich über den Gleichstrom. Unsere Untersuchungen zeigten aber, daß dem Gleichstrom keine nennenswerte Einwirkung auf das Herz zukommt, falls die Elektroden nicht mit einer Ca-Salzlösung benetzt werden. Das Vierzellenbad wird zwar vielerseits bei chronischen Herzleiden verordnet, doch bleibt der Erfolg weit hinter dem der Ca-Ionentherapie zurück.

Schon diese Analogie gibt zu der Vermutung Anlaß, daß dasselbe Agens in den beiden Behandlungsmethoden wirksam ist. Da aber bei der Ca-Ionentherapie die Wirkung nur den Ca-Ionen zugeschrieben werden kann, so muß der Erfolg der kohlensauren Bäder auch demselben

Agens zugeschrieben werden. Um objektive Beweise zu erhalten, unternahmen wir eine Reihe von Beobachtungen über die Schwankungen des Serumkalkspiegels, sowie über die Veränderungen der Blutgerinnung bei Kranken, welche mit künstlichen kohlensauren Bädern aus Süßwasser, sowie mit solchen mit Zugabe von $CaCl_2$ (30—60 g auf ein Bad) behandelt wurden.

Tabelle 2.
*Behandlung mit künstlichen kohlensauren Bädern aus Süßwasser. Schwankungen des Serumkalkspiegels.*

| | | Vor der Behandlung mg % | Nach der Behandlung mg % | Zahl der Bäder |
|---|---|---|---|---|
| Fall 1 | Myokarditis . . . . | 12,4 | 10,8 | nach 5 Bädern |
| | | | 11,2 | „ 15 „ |
| „ 2 | Myokarditis . . . . | 12,4 | 11,4 | „ 5 „ |
| | | | 11,0 | „ 15 „ |
| „ 3 | Myokarditis . . . . | 10,8 | 10,2 | „ 5 „ |
| „ 4 | Arteriosklerosis . . . | 13,2 | 13,0 | „ 5 „ |
| | | | 11,0 | „ 10 „ |
| „ 5 | Cor. lassum . . . . | 12,0 | 11,0 | „ 5 „ |
| | | | 11,1 | „ 10 „ |
| „ 6 | Myokarditis . . . . | 10,8 | 10,5 | „ 10 „ |
| „ 7 | Aortitis . . . . . . | 11,9 | 12,2 | „ 15 „ |
| „ 8 | Vit. cordis . . . . . | 10,6 | 11,0 | „ 10 „ |
| „ 9 | Obesitas . . . . . . | 11,4 | 10,3 | „ 5 „ |
| „ 10 | Myokarditis . . . . | 11,0 | 11,1 | „ 15 „ |
| „ 11 | Aortitis . . . . . . | 11,0 | 11,0 | „ 5 „ |

Der Ca-Gehalt wurde vor dem 1. Bade, sowie vor dem 6., 11., 16. usw. Bade, also jedesmal 2 × 24 Stunden nach dem letzten Bade bestimmt. Die Serumkalkbestimmungen wurden nach *Tisdall* ausgeführt.

Bei der Untersuchung von 11 Kranken konnte eine Erhöhung des Serumkalkspiegels nur 2mal gefunden werden (Fall VII um 0,3 mg/% und Fall VIII um 0,4 mg/%, Fall X liegt noch im Bereich der Fehlergrenze). Wenn wir berücksichtigen wollen, daß unsere Kranken ambulant behandelt wurden, so daß ihre Nahrung nicht kontrolliert werden konnte, und daß ferner unser Leitungswasser nach den Untersuchungen von Prof. *Diatroptow* 94 mg Calciumoxyd im Liter enthält, so muß diesen Ergebnissen eine große Bedeutung zugesprochen werden. Wir dürfen behaupten, daß kohlensaure Bäder, welche aus Leitungswasser zubereitet sind, in der größten Mehrzahl der Fälle einen Abfall der Serumkalkwerte hervorrufen.

Bei denselben Patienten wurde auch vor, sowie $^1/_2$, 1, 2 Stunden nach dem Bade die Blutgerinnung bestimmt.

*Tabelle 3.*

| | | Beginn der Gerinn. | Schluß der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|---|
| Fall 1 | Vor dem Bade | 3 Min. 5 Sek. | 4 Min. 10 Sek. | 1 Min. 5 Sek. |
| | Nach dem Bade | 3 „ 4 „ | 4 „ 10 „ | 1 „ 16 „ |
| „ 2 | Vor dem Bade | 2 „ 20 „ | 3 „ 20 „ | 1 „ 00 „ |
| | Nach dem Bade | 4 „ 25 „ | 5 „ 8 „ | 0 „ 43 „ |
| „ 3 | Vor dem Bade | 3 „ 25 „ | 4 „ 33 „ | 1 „ 8 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 10 „ | 4 „ 35 „ | 1 „ 25 „ |
| „ 4 | Vor dem Bade | 3 „ 5 „ | 4 „ 10 „ | 1 „ 5 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 4 „ | 4 „ 10 „ | 1 „ 6 „ |
| „ 5 | Vor dem Bade | 2 „ 00 „ | 3 „ 17 „ | 1 „ 17 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 5 „ | 2 „ 5 „ | 1 „ 00 „ |
| „ 6 | Vor dem Bade | 2 „ 20 „ | 3 „ 4 „ | 0 „ 44 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 20 „ | 3 „ 25 „ | 1 „ 5 „ |
| „ 7 | Vor dem Bade | 1 „ 35 „ | 2 „ 30 „ | 0 „ 55 „ |
| | Nach dem Bade | 1 „ 30 „ | 2 „ 32 „ | 1 „ 2 „ |
| „ 8 | Vor dem Bade | 2 „ 7 „ | 3 „ 33 „ | 1 „ 26 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 17 „ | 3 „ 30 „ | 1 „ 13 „ |
| „ 9 | Vor dem Bade | 2 „ 20 „ | 3 „ 31 „ | 1 „ 11 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 3 „ | 3 „ 19 „ | 1 „ 16 „ |
| „ 10 | Vor dem Bade | 2 „ 40 „ | 4 „ 20 „ | 1 „ 40 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 28 „ | 4 „ 45 „ | 1 „ 17 „ |
| „ 11 | Vor dem Bade | 2 „ 55 „ | 4 „ 40 „ | 1 „ 45 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 15 „ | 4 „ 18 „ | 1 „ 3 „ |
| „ 12 | Vor dem Bade | 2 „ 25 „ | 4 „ 15 „ | 1 „ 50 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 15 „ | 4 „ 10 „ | 1 „ 55 „ |
| „ 13 | Vor dem Bade | 3 „ 8 „ | 4 „ 15 „ | 1 „ 7 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 40 „ | 3 „ 35 „ | 0 „ 55 „ |

Eine zweite Gruppe von Kranken erhielt zuerst 5 kohlensaure Süßwasserbäder, darauf aber solche mit Zugabe von 60,0 $CaCl_2$.

Tabelle 4. *Serumkalkschwankungen.*

| | | Vor der Behandlung mg/% | Nach 5 Süßwasserbäd. mg/% | Nach Bädern + $CaCl_2$ mg/% |
|---|---|---|---|---|
| Fall 1 | Myokarditis . . . . . . | 12,6 | 10,9 | 12,5 (15 Bäder) |
| „ 2 | Myokarditis . . . . . . | 12,2 | 10,8 | 11,9 (15 „ ) |
| „ 3 | Endokarditis lenta . . . . | 12,6 | 12,0 | 12,5 (15 „ ) |
| „ 4 | Myokarditis . . . . . . | 12,0 | 12,0 | 12,6 (15 „ ) |
| „ 5 | Myokarditis . . . . . . | 10,2 | 11,8 | 11,3 (10 „ ) |
| „ 6 | Myokarditis . . . . . . | 12,5 | 12,3 | 12,0 (15 „ ) |
| „ 7 | Myokarditis . . . . . . | 10,5 | 10,8 | 11,0 (20 „ ) |
| „ 8 | Myokarditis . . . . . . | 11,8 | 10,8 | 11,8 (10 „ ) |
| „ 9 | Myokarditis . . . . . . | 11,2 | 10,0 | 12,2 (15 „ ) |

Wir sehen somit in 5 Fällen eine Verminderung des Ca-Gehalts im Serum, und nur in 1 Falle stieg derselbe um 1,6 mg/% an, um nach 10 kohlensauren Ca-Bädern wieder um 0,5 mg/% zu fallen. In einem anderen Falle stieg der Kalkgehalt nach den 5 ersten Bädern (aus Leitungswasser) um 0,3 mg/%, und nach 20 kohlensauren Ca-Bädern um noch weitere 0,2 mg/% an. In der größeren Mehrzahl der Fälle sehen wir nach den kohlensauren Leitungswasserbädern eine so bedeutende Senkung des Ca-Gehalts im Serum, daß derselbe trotz des Anstiegs nach Zugabe von $CaCl_2$ zu dem Badewasser doch nicht in allen Fällen den Ausgangswert erreichen konnte.

Eine dritte Gruppe von Kranken erhielt von Anfang an kohlensaure Bäder mit Zugabe von $CaCl_2$.

Tabelle 5. *Serumkalkschwankungen nach kohlensauren Bädern mit Zugabe von $CaCl_2$.*

| Nr. | | Vor der Behandlung mg/% | Nach der Behandlung mg/% | Zahl der Bäder |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Arteriosklerosis | 12,2 | 12,6 | 15 |
| 2 | Myokarditis | 11,2 | 11,4 | 5 |
| 3 | Myokarditis | 12,2 | 12,6 | 15 |
| 4 | Myokarditis | 10,8 | 11,0 | 5 |
| 5 | Myokarditis | 10,4 | 10,8 | 15 |
| 6 | Myokarditis | 10,0 | 11,2 | 10 |
| 7 | Myokarditis | 10,8 | 11,8 | 5 |
| 8 | Myokarditis | 10,6 | 12,2 | 10 |
| 9 | Myokarditis | 10,6 | 11,8 | 15 |
| 10 | Myokarditis | 11,0 | 12,7 | 5 |
| | | | 12,2 | 10 |
| 11 | Myokarditis | 10,0 | 11,2 | 20 |
| 12 | Myokarditis | 10,2 | 12,0 | 15 |
| 13 | Myokarditis | 11,0 | 10,7 | 5 |
| 14 | Neurosis cordis | 12,6 | 12,2 | 5 |
| | | | 11,3 | 15 |
| 15 | Myokarditis | 11,4 | 12,0 | 4 |
| | | | 12,2 | 10 |
| 16 | Arythmia | 10,4 | 10,8 | 5 |
| 17 | Myokarditis | 10,2 | 12,6 | 14 |

Bei der Untersuchung von 17 Kranken konnte in 15 Fällen eine Erhöhung des Serumkalkspiegels und nur 2 mal eine Verminderung des Kalkgehalts gefunden werden, und zwar um 0,3 mg/% (Fall 13) und um 1,3 mg/% (Fall 14). Erwähnenswert ist, daß gerade diese beiden Kranken keine Besserung ihres Befindens spürten; daher wurde die Behandlung unterbrochen, so daß auch keine weiteren Kalkbestimmungen ausgeführt werden konnten. Bei allen anderen Kranken konnte ein günstiger Erfolg erzielt werden.

Die Ergebnisse der Blutgerinnungsbestimmungen bringt Tab. 6.

Der Verlauf der Blutgerinnung wird somit nach den Ca-haltigen kohlensauren Bädern beschleunigt, jedoch bei weitem nicht in dem Maße, wie durch Ca-Ionentherapie. In 2 Fällen wurde sogar Verlang-

Tabelle 6.

*Schwankungen der Blutgerinnung nach kohlensauren Bädern mit $CaCl_2$-Zugabe.*

| | | Beginn der Gerinn. | Schluß der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|---|
| Fall 1 | Vor dem Bade | 1 Min. 22 Sek. | 3 Min. 8 Sek. | 1 Min. 46 Sek. |
| | Nach dem Bade | 0 „ 34 „ | 1 „ 25 „ | 0 „ 51 „ |
| „ 2 | Vor dem Bade | 1 „ 5 „ | 3 „ 50 „ | 2 „ 45 „ |
| | Nach dem Bade | 0 „ 20 „ | 1 „ 15 „ | 0 „ 55 „ |
| „ 3 | Vor dem Bade | 3 „ 30 „ | 4 „ 45 „ | 1 „ 15 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 20 „ | 4 „ 30 „ | 1 „ 10 „ |
| „ 4 | Vor dem Bade | 2 „ 5 „ | 3 „ 30 „ | 1 „ 25 „ |
| | Nach dem Bade | 1 „ 40 „ | 3 „ 5 „ | 1 „ 25 „ |
| „ 5 | Vor dem Bade | 1 „ 30 „ | 3 „ 5 „ | 1 „ 35 „ |
| | Nach dem Bade | 1 „ 40 „ | 3 „ 00 „ | 1 „ 20 „ |
| „ 6 | Vor dem Bade | 3 „ 20 „ | 4 „ 5 „ | 0 „ 45 „ |
| | Nach dem Bade | 3 „ 15 „ | 4 „ 7 „ | 0 „ 52 „ |
| „ 7 | Vor dem Bade | 2 „ 15 „ | 3 „ 30 „ | 1 „ 15 „ |
| | Nach dem Bade | 1 „ 50 „ | 3 „ 20 „ | 1 „ 30 „ |
| „ 8 | Vor dem Bade | 3 „ 5 „ | 4 „ 4 „ | 0 „ 59 „ |
| | Nach dem Bade | 1 „ 45 „ | 2 „ 20 „ | 0 „ 35 „ |
| „ 8 | Vor dem Bade | 2 „ 25 „ | 3 „ 45 „ | 1 „ 20 „ |
| wiederholt | Nach dem Bade | 3 „ 00 „ | 4 „ 15 „ | 1 „ 15 „ |
| „ 9 | Vor dem Bade | 3 „ 4 „ | 4 „ 3 „ | 0 „ 59 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 50 „ | 4 „ 00 „ | 1 „ 10 „ |
| „ 10 | Vor dem Bade | 3 „ 00 „ | 4 „ 15 „ | 1 „ 15 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 25 „ | 3 „ 45 „ | 1 „ 20 „ |
| „ 11 | Vor dem Bade | 2 „ 10 „ | 3 „ 45 „ | 1 „ 35 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 00 „ | 3 „ 32 „ | 1 „ 32 „ |
| „ 12 | Vor dem Bade | 2 „ 10 „ | 3 „ 22 „ | 1 „ 12 „ |
| | Nach dem Bade | 2 „ 3 „ | 2 „ 53 „ | 0 „ 50 „ |
| „ 13 | Vor dem Bade | 1 „ 30 „ | 2 „ 50 „ | 1 „ 20 „ |
| | Nach dem Bade | 0 „ 58 „ | 2 „ 10 „ | 1 „ 12 „ |
| „ 14 | Vor dem Bade | 1 „ 20 „ | 2 „ 45 „ | 1 „ 25 „ |
| | Nach dem Bade | 0 „ 38 „ | 1 „ 22 „ | 0 „ 44 „ |
| „ 15 | Vor dem Bade | 1 „ 32 „ | 3 „ 8 „ | 1 „ 36 „ |
| | Nach dem Bade | 0 „ 30 „ | 1 „ 20 „ | 0 „ 50 „ |
| „ 16 | Vor dem Bade | 1 „ 5 „ | 3 „ 15 „ | 2 „ 10 „ |
| | Nach dem Bade | 0 „ 30 „ | 1 „ 25 „ | 0 „ 55 „ |
| „ 17 | Vor dem Bade | 2 „ 5 „ | 4 „ 20 „ | 2 „ 15 „ |
| | Nach dem Bade | 4 „ 20 „ | 6 „ 15 „ | 1 „ 55 „ |
| „ 17 | Vor dem Bade | 2 „ 15 „ | 3 „ 30 „ | 1 „ 15 „ |
| wiederholt | Nach dem Bade | 1 „ 50 „ | 3 „ 20 „ | 1 „ 30 „ |

samung — im Falle V — des Beginns, im Falle VI — des Schlusses der Gerinnung — gefunden. Überhaupt besteht kein Parallelismus zwischen den Schwankungen der Blutgerinnung und dem Serumkalkwert. Wir vermuten, daß die Beschleunigung der Blutgerinnung nur zur Zeit des Eindringens der Ca-Ionen ins Blut stattfindet; ist selbst bei hohem Kalkspiegel ein gewisses Gleichgewicht erreicht, so kehrt die Gerinnung zu ihrem Ausgangswerte zurück. Daher ist die Blutgerinnung vor dem nächsten Bade trotz erhöhten Kalkspiegels schon wieder normal. Daß die Beschleunigung gering ist, mag seinen Grund in dem langsamen Übertritt der Ca-Ionen aus der Haut ins Blut haben, während bei der Ca-Ionentherapie sie durch den Gleichstrom gleichsam angetrieben werden. Fall XVII kann diese Vermutung bestätigen, in dem bei der 1. Untersuchung — $^1/_2$ Stunde nach dem Bade — Verlangsamung, bei der 2. dagegen — $1^1/_2$ Stunden nach demselben — Beschleunigung der Gerinnung gefunden werden konnte. Offenbar gehen die Ca-Ionen nur allmählich ins Blut über, und es ist schwer, den richtigen Zeitpunkt zu treffen, wenn die Blutgerinnung schon beschleunigt und noch nicht zu ihrem Ausgangswerte zurückgekehrt ist.

Aus unseren Untersuchungen dürfen wir folgende Schlüsse ziehen: 1. Nach kohlensauren Bädern aus Süßwasser fällt der Serumkalkspiegel in der Mehrzahl der Fälle; der Gerinnungsprozeß bleibt unverändert oder wird sogar verzögert. 2. Nach kohlensauren Bädern mit Kalkzusatz wird das entgegengesetzte Verhältnis beobachtet: Der Ca-Gehalt im Serum steigt, die Blutgerinnung wird beschleunigt. Einige Ausnahmefälle können beobachtet werden, welche sich aber auf befriedigende Weise erklären lassen.

Unsere Untersuchungen sind an künstlichen kohlensauren Bädern ausgeführt worden. Es liegt kein Grund vor anzunehmen, daß die natürlichen kohlensauren Bäder, deren Ca-Gehalt höher ist als derjenige unserer Bäder mit Kalkzusatz, sich anders verhalten.[1])

---

[1]) Nach Abschluß dieser Arbeit erhielt ich einen Brief von einem meiner ehemaligen Assistenten, Dr. *Passinkow* und Dr. *Eleasarowa*, welche zur Zeit in Kislowodsk (Kaukasus) tätig sind. Sie stellten auf meine Veranlassung hin Untersuchungen an Kranken an, welche mit Narsanbädern behandelt wurden, und teilen mir folgende Ergebnisse mit: „Bei den meisten Kranken *steigt der Serumkalkspiegel* und bleibt dauernd hoch. Nach 10 Ca-Ionentherapieprozeduren erfolgt der Anstieg rascher, doch ist er weniger dauerhaft (24 Stunden bis 7 Tage). Nach Ionentherapie mit Wasser aus der Narsanquelle steigt der Serumkalkwert schon nach Verlauf 1 Stunde. Die Blutgerinnung nach einem einzelnen Narsanbad ist unmittelbar nach dem Bade und $^1/_2$ Stunde später unverändert oder in geringem Maße verlangsamt, nach 1 Stunde beschleunigt und kehrt nach 2—3 Stunden zu dem Ausgangswerte zurück; seltener hält die Beschleunigung 6—8 Stunden an. *Zum Schlusse einer vollen Narsanbadekur ist die Blutgerinnung beschleunigt.* Nach Ionentherapieprozeduren mit Narsanwasser (1 und 10 Prozeduren) ist die Blutgerinnung ebenfalls beschleunigt. *Die Ergebnisse haben mit denjenigen nach Narsanbädern eine weitgehende Ähnlichkeit.*"

Somit findet unsere Vermutung über die Möglichkeit eines Übergangs der Ca-Ionen aus dem Badewasser ins Blut Bestätigung. Wenden wir uns jetzt zu den Arbeiten, in welchen die heilende Wirkung nur der Kohlensäure zugeschrieben wird, so müssen wir bemerken, daß auch in allen diesen Arbeiten auf das Bestehen eines gewissen Parallelismus zwischen dem Erfolge der Badekur und dem Gehalt des Wassers an Salzen hingewiesen wird. Auch *Schott* gibt die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhanges zu, obgleich er gleichzeitig hinzufügt: „Es ist noch unaufgeklärt, ob bei natürlichen Mineralbädern eine Ionenwirkung der Salze mit in Betracht kommt.“ Aber dann wäre *Schotts* Methodik der Behandlung mit kohlensauren Bädern vollständig unbegreiflich. Schwerkranke erhalten nach *Schott* zuerst ein einfaches, nicht kohlensäurehaltiges Solbad, welches ca. 2—3% NaCl und ebensoviel pro Mille $CaCl_2$ enthält. Werden diese Bäder gut vertragen, so steigert *Schott* die Konzentration der Salzlösung, insbesondere den Gehalt an $CaCl_2$, zu welchem Zwecke er Mutterlauge, welche 30—40% $CaCl_2$ enthält, hinzufügen läßt. Schreitet die Besserung fort, so darf der Patient kohlensaure Bäder nehmen. Gänzlich unbegreiflich bleibt hierbei die Wirkung dieser Solbäder, welche keine $CO_2$ enthalten, falls letztere, wie der Verfasser behauptet, das eigentliche wirksame Agens des kohlensauren Bades bildet. Bemerkenswert ist, daß die Konzentration dieser die Kur einleitenden Bäder auf Kosten des $CaCl_2$ erhöht wird. Es ist zweifellos, daß es eben dieses Salz ist, das hier wirksam ist, da diese Bäder keine anderen Bestandteile enthalten, welche auf das Herz einwirken könnten. Dasselbe Ca-Salz ist es auch, welches in den Quellen Nauheims in größerer Menge als im Narsan (Kislowodsk) enthalten ist, und das die günstigere Wirkung der letzteren auf den Blutdruck bedingt. Ich möchte hier die Untersuchungen *Theo Groedels*[1]) über die Einwirkung von Mineralbädern von verschiedener Zusammensetzung auf den Blutdruck zitieren, welche gezeigt haben, daß die Quellen, welche $CaCl_2$ enthalten, unabhängig vom Prozentgehalt, den Blutdruck erhöhen, während die Anwesenheit von KCl eine entgegengesetzte Wirkung hat. Kochsalzbäder von geringerer Kochsalzkonzentration haben dieselbe Wirkung auf den Blutdruck wie Calciumhaltige; bei höherer Konzentration wirkt aber das Kochsalz wie das KCl. Nur einer der Nauheimer Ärzte [*Martin*[2])], gibt dem Gedanken Ausdruck, daß in den Nauheimern Bädern den Ca-Ionen die hervorragendste Bedeutung zukommt, während die Bedeutung der Kohlensäure überschätzt wird.

Die neue Lehre von dem Wesen und der Beschaffenheit der Lösungen konnte feststellen, daß dieselben keine starren Gebilde sind, sondern ein eigenartiges, oft recht kompliziertes Leben, eine Energie, welche für

[1]) *Theo Groedel*, Über die physiologische Wirkung von Ca-, Na- und Kaliumchloridbädern insbesondere auf den Blutdruck. Inaug.-Diss. München 1902.

[2]) *Martin*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 6.

verschiedene Lösungen auch verschiedene charakteristische Eigenschaften besitzt, entfalten. In noch höherem Grade kommen diese Kräfte in den Mineralwässern zur Wirkung, deren Leben und Zusammenstellung von dem Boden, von allen Bedingungen, unter welchen sie entstehen usw. abhängig sind. Sie sind sozusagen von lebendigen, eine verschiedene elektrische Ladung tragenden Ionen verschiedener Salze bevölkert. Die Ionen stoßen sich gegenseitig ab, oder ziehen einander an; sie bilden elektroneutrale Moleküle, während daneben in anderen Molekülen der Prozeß der Dissoziation fortschreitet. Die oberflächlichen Hautschichten des im Bade sitzenden Menschen werden fortwährend von Ionen bombardiert, von denen einzelne angezogen, andere abgestoßen werden. *Weber*[1]) meint hierüber: ,,Die Mineralbäder haben, worauf man bis jetzt noch nicht genügend geachtet hat, eine elektrische Wirkung. Wenn der Körper in das Solbad eintaucht, so werden gar nicht unbedeutende elektromotorische Kräfte entwickelt. Die experimentelle Untersuchung dieser für die Badewirkung kaum ganz unbedeutenden Tatsache steht noch aus.“ In den kohlensauren Bädern tritt noch die Wirkung der $CO_2$ hinzu, Prof. *Sokoloff* konnte zeigen, daß das aus dem Narsan freiwerdende kohlensaure Gas sehr stark dissoziiert ist. Ihm verdanken wir auch unsere Kenntnisse über die Dissoziation der $CO_2$ in unseren künstlichen Bädern. Dieselbe wurde mittels des Eberthschen Apparates gemessen, welcher auf einem Tische neben der Badewanne aufgestellt wurde, wobei die Öffnung der die Luft einsaugenden Röhre sich einen Meter hoch über dem Wasserniveau befand. Die 1. Messung ergab folgende Werte: Die Ionisation der Luft des Badezimmers bei 15° betrug N + = 1467 in 1 ccm. Nachdem die Wanne mit kohlensäurehaltigem Wasser (T° — 8°) gefüllt worden war, fiel die Zahl der positiv geladenen Ionen etwa um $2^1/_2$ mal: N + = 516. Das 2. Mal wurde eine Messung der negativen Ionen vorgenommen. Die Ionisation der Luft des Badezimmers war N — = 1352; nachdem die Wanne gefüllt worden war, konnte N — = 1750 gemessen werden. Prof. *Sokoloff* meinte dabei, daß in Wirklichkeit die Ionisation noch größer sei. Die Kohlensäure, welche $1^1/_2$ mal dichter ist als Luft, und deren T° nur 8° gegenüber der Lufttemperatur von 16° betrug, konnte nicht in die Höhe steigen, sondern blieb über dem Wasser liegen. In die Röhre des Apparates wurde aber nur die Luft aus der 1 m über dem Wasser liegenden Schicht eingesaugt; die $CO_2$ konnte bis zu dieser Schicht nur mittels Diffusion in kleinsten Mengen gelangen. Nichtsdestoweniger ist die Kohlensäure auch in unseren künstlichen Bädern ionisiert. Diese Kohlensäure ist es, die dem Durchdringen der Ionen durch die Haut beiträgt. Außerdem löst sie den Hauttalg (Lipoide); dadurch werden die

[1]) *Weber*, In Kraus und Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Berlin 1924, Lieferg. 414—417, S. 808.

Talgdrüsengänge geöffnet, in welche die Ionen nun leicht eindringen können. *Kemen*[1]) glaubt, daß die nichtflüchtigen Substanzen zwar in die Haut nicht eindringen, aber von ihr *adsorbiert* werden, fest an ihr kleben und vom Epithel der Talg- und Schweißdrüsen aufgenommen werden können. Desto zugänglicher ist dieser Weg für die elektrisch geladenen Ionen, welche noch durch die dissoziierte $CO_2$ befördert werden. Die Aufnahmefähigkeit der Haut wird noch vergrößert durch die Hyperämie, welche durch die Kohlensäure hervorgerufen wird; das Eindringen der Ionen wird auf diese Weise noch erleichtert.

In den natürlichen Mineralbädern ist stets auch Radiumemanation vorhanden. In 1 l Nauheimer Mutterlauge konnten 26,5 Macheeinheiten gefunden werden, im Narsan 4,70 (4,17) Einheiten (*Karstens*). Die Bedeutung der Radiumemanation für die Therapie ist noch nicht genügend geklärt. Ihr könnte die Rolle eines das Eindringen der Ionen fördernden Faktors zukommen. Vielleicht kann auf diese Weise ihre Bedeutung in den stark radioaktiven, aber schwach mineralisierten Bädern erklärt werden. Ähnliches können wir in Gastein beobachten. Das Wasser enthält nur 0,4 g feste Bestandteile im Liter, besitzt aber eine Radioaktivität von 133 Macheeinheiten. Schon *Liebig* äußerte über die mögliche Ursache der lokalen Einwirkung dieser Bäder, es könne hier von chemischen Einflüssen nicht die Rede sein, sondern nur von physikalischen. Diese Wässer befänden sich wahrscheinlich in einem besonderen magnetisch-elektrischen Zustande, welchem die heilende Wirkung zuzuschreiben wäre. Erst jetzt können wir den Sinn dieser Worte deuten. Wir wissen, daß die Dissoziation der Salze in den Lösungen mit fallender Konzentration wächst; in schwach mineralisierten Quellen ist die Dissoziation wahrscheinlich eine fast vollständige; der reiche Gehalt an Radiumemanation fördert das Eindringen der Ionen. Das ist vielleicht der Grund, weshalb in schwach mineralisierten Bädern mehr Ionen in den Körper eindringen als bei hoher Konzentration der Salze, welche aber schwach dissoziiert sind und geringen Gehalt an Radiumemanation aufweisen. Daher können wir wohl kaum *Glax*[2]) beistimmen, wenn er besonders davor warnt, „aus der Ionentherapie den therapeutischen Wert minimaler Quellbestandteile ableiten zu wollen. Das Streben aus der Tatsache, daß der Dissoziationsprozeß mit zunehmender Verdünnung der Lösung wächst, Kapital zu schlagen für die an fixen Bestandteilen armen Quellen, erinnert zu sehr an Homöopathie und Elektrohomöopathie, um ernst genommen zu werden." Bei unseren künstlichen kohlensauren Bädern, welche nur 0,144% Ca enthielten, konnten wir uns überzeugen, daß diese Menge genügt, um den Serumkalkgehalt zu heben und die Blutgerin-

[1]) *Strasser, Kisch* und *Sommer*, Handbuch der klinischen Hydro-, Balneo- und Klimatotherapie. Berlin 1920.

[2]) *Glax*, Balneotherapie. 1906.

nung zu beschleunigen. Die größte Bedeutung kommt also den Ca-Ionen zu, welche in die Haut eindringen, 1. weil sie elektrisch geladen sind, 2. weil die lipoiden Substanzen der Haut gelöst sind und die Haut selbst hyperämisiert ist, und 3. weil die natürlichen Bäder Radiumemanation enthalten. Alle diese Momente wirken dem Gleichstrom in der Ionentherapie analog.

Wir glauben annehmen zu dürfen, daß diese Vorgänge nicht nur in kohlensauren Bädern, sondern auch in allen Mineralbädern stattfinden, daß überhaupt die Wirkung der letzteren mit dem Eintritt der Ionen der in dem Wasser gelösten Salze in die Haut zusammenhängt. Davon überzeugen uns auch unsere Versuche, mittels Gleichstrom Na-Ionen einzuführen, wobei wir dieselben Wirkungen beobachten konnten wie nach alkalisch-salinischen Bädern. *Von diesem Gesichtspunkte aus wird uns die Spezifität und die Ungleichheit der Wirkung der Bäder von verschiedener Zusammensetzung verständlich, da der Erfolg von dem Gehalt an verschiedenen Ionen abhängt.* Diese Vermutung wird durch die Untersuchungen *Vollmers* bestätigt, indem der Verfasser beweisen konnte, daß bei intracutaner Einverleibung von physiologischer NaCl-Lösung die Säureausscheidung im Urin geringer wird; das zeugt von einer Änderung des Stoffwechsels, welcher durch die Na-Ionen hervorgerufen wird und auf dem Wege der Reizung des parasympathischen Nervensystems zustande kommt.

Bei ihren Untersuchungen über den Einfluß der intracutanen Einverleibung von verschiedenen Lösungen auf die Verteilung der weißen Blutzellen im Organismus fanden *Vollmer* und *Schmitz*[1]), daß die Wirkung nicht mit der Reizung der Gewebe zusammenhängt, sondern daß dem chemisch-physikalischen Charakter der Lösung Bedeutung zukommt. Die Verfasser kamen zu folgenden Ergebnissen: 1. Nach Einführung einer isotonischen NaCl-Lösung wird die Zahl der Leukocyten geringer, was in den Arbeiten von *Mueller* Bestätigung findet. Wird zu der Lösung Salzsäure zugesetzt, so daß eine $n/_{100}$ Lösung entsteht, so bleibt die Wirkung aus. 2. Isotonische $CaCl_2$-Lösungen rufen niemals einen Abfall der Leukocyten hervor; es kann sogar zuweilen eine Leukocytose zustandekommen. Hypotonische Kalklösungen (0,5% $CaCl_2$) rufen keine Veränderungen hervor, 0,25 proz. Lösungen führen zu einer Leukopenie.

Diese Ergebnisse können auch auf die Mineralbäder übertragen werden. Nicht durch Reizung der Haut, welche jedes beliebige Salz verursachen kann, wird ihre Wirkung erklärt, sondern durch den Gehalt des Wassers an Ionen, was uns wiederum auf den Übertritt der Ionen durch die Haut ins Blut zurückführt. Die Mineralbäder enthalten eine große Menge verschiedener Salze, und die Ionen können ins Blut durchdringen. In den Nauheimer Quellen finden wir neben Ca-Ionen auch Na-Ionen, welche nach *Vollmer* antagonistisch, wenigstens in bezug auf

---

[1]) *Vollmer* und *Schmitz*, Zur Biologie der Haut. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, Heft 1/2. 1924.

die Leukocytenverteilung einwirken. Es ist jedoch möglich, daß sich die Ionen dieser beiden Salze in einem gegenseitigen Verhältnis befinden, welches für die Wirkung des Calciums besonders günstig ist. Nach *Winternitz* vergrößert die Anwesenheit von Kochsalz die Menge der aufgenommenen Kohlensäure und beschleunigt ihre Aufnahme. Andererseits hängt nach *Loewi* die Ca-Retention im Blut nicht nur von der Ca-Zufuhr, sondern auch von der gleichzeitigen Alkalitätserhöhung des Blutes ab; in dem Nauheimer Wasser könnten die Na-Ionen dazu beitragen. Daher führen wir oft bei der Ca-Ionentherapie auch Na-Ionen ein.

Die günstige Wirkung der kohlensauren Bäder auf die Herztätigkeit schreiben wir also in erster Linie ihrem Gehalt an Ca-Salzen zu, welche, wie wir uns durch Bestimmungen des Serumkalkspiegels und der Blutgerinnung überzeugen konnten, in der Form von Ionen durch die Haut ins Blut eindringen. Die Kohlensäure fördert dieses Eindringen und eröffnet die Talgdrüsengänge, indem sie die Lipoide löst. Ob ihr noch eine andere, selbständige Bedeutung zukommt, ist schwer zu sagen. Jedenfalls haben bisher alle Untersuchungen zu keinem positiven Ergebnis geführt. Die Beobachtung über die Wirkung der Trockenbäder, welche nur aus kohlensaurem Gas bestehen, haben der Klärung der Frage von seiner Einwirkung auf den Organismus auch nicht beitragen können. Wir glauben, daß die Anwesenheit von $CO_2$ für die thermische Wirkung des Bades von Bedeutung ist. Natürlich wirkt jedes Bad, das Mineralbad, wie auch das einfache Bad, in erster Linie durch seine physikalischen Eigenschaften — Temperatur und Druck. Die Anwesenheit der Kohlensäure ändert in nicht zu unterschätzendem Maße die Intensität des thermischen Reizes. Infolge der verschiedenen Wärmekapazität des Wassers und des Gases wird Wasser von 25° als kalt, das Gas dagegen als warm empfunden. Dieser Umstand trägt dazu bei, daß der thermische Reiz, welchen die Kohlensäure und das einfache Bad ausüben, verschieden ist. Der ungleiche thermische Reiz muß auch die Blutzirkulation, den Blutdruck und somit auch die gesamte Herztätigkeit in ungleichem Maße beeinflussen. Das dürfte zur Genüge bekannt sein.

Es wäre folgerichtig, wenn wir unsere Ergebnisse bezüglich der Ca-Ionen auch auf die anderen dissoziierten Salze, welche in den Mineralquellen enthalten sind, übertragen würden. Wir vermuten, daß die Wirkung aller Mineralbäder durch den Durchtritt der Ionen durch die Haut ins Blut zustandekommt. Wir befassen uns zur Zeit mit Untersuchung der Erforschung der Bedeutung der Na-Ionen in der Hoffnung, auf diese Weise der Klärung der Wirkung der alkalischen und alkalisch-salinischen Bäder beizutragen.

Unsere Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, und unsere Mitteilung ist als eine vorläufige zu betrachten.

---

(Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik der Charité Berlin. — Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. *Fr. Kraus.*)

# Über die vegetativen Störungen bei Encephalitis epidemica*).

Von

**Ernst Wollheim,**

Assistent der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 12. Juni 1926.)*

Die Untersuchungen, über die in dieser Arbeit berichtet wird, liegen größtenteils 2—3 Jahre zurück. Nur einige Fälle wurden in letzter Zeit vor Veröffentlichung der Arbeit neu- bzw. nachuntersucht. Als Material diente neben den Fällen von Restzuständen nach Encephalitis epidemica der II. Med. Klinik vor allem das reiche Krankenmaterial der Psychiatrischen Klinik**), für dessen Überlassung ich Herrn Geh. Rat *Bonhoeffer* sehr zu Dank verpflichtet bin.

Im Krankheitsbild der Restzustände nach Encephalitis epid. sind durch die Arbeiten zahlreicher Autoren eine Fülle von Störungen am peripheren vegetativen Nervensystem bekannt geworden. Das Charakteristische dieser Veränderungen liegt in dem bunten Nebeneinander vagisch und sympathisch bedingter Störungen am gleichen Fall in den verschiedenen Organsystemen. Auch unser Material bietet in dieser Hinsicht typische Fälle (Anfälle von Asthma bronchiale bei starker Blutdruckreaktion auf Adrenalin, Tachykardie neben Hypersekretion, Hypermotilität und Hyperacidität des Magens u. a.). Die Genese derartiger lokaler vegetativer Störungen ist noch unklar. Nach den neueren Anschauungen über das vegetative System gehört vegetativer Nerv, Elektrolyt, Zellipoid und Inkretsystem als Funktionseinheit zueinander [*Fr. Kraus*[1]), *S. G. Zondek*[2]), *Dresel* u. *Sternheimer*[3]), *Wollheim*[4]) u. a.]. Für die Erklärung solcher lokaler vegetativer Störungen kann besonders an lokale Veränderungen im Verhalten der Elektrolyte, sei es sogenannte paradoxe Reaktionen, sei es quantitative Veränderungen der Elektrolyt-

---

*) Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation ausgeführt, der ich auch an dieser Stelle danken möchte.

**) Herrn Dr. *Schulte* von der Nervenklinik möchte ich auch an dieser Stelle für seine Unterstützung bei der Auswahl und klinischen Beurteilung dieser Fälle danken.

verteilung gedacht werden [*Wollheim*[4])]. Jedoch fehlen bisher noch genügende Befunde zum speziellen Verständnis dieser klinischen Bilder. Es wurde daher der Versuch unternommen, die Genese dieser vegetativen Symptome in anderer Weise zu klären. Es ist die Aufgabe des vegetativen Systems im weiteren Sinne (s. o.), das reaktive Verhalten des Organismus gegenüber äußeren und inneren Reizen zu bestimmen. Die Effekte der Reize, die ja als solche quantitativ unveränderlich gegeben sind, können so, je nach dem Zustand des vegetativen Systems, abgeschwächt oder verstärkt werden. Damit ist eine methodische Möglichkeit gegeben. Durch Unsersuchung bestimmter Reaktionen im vegetativen System auf bestimmte Außenreize ist es möglich, ein Bild vom Zustand dieses Systems zu erhalten (Funktionsprüfung), wobei es vor allem auf die ,,Dynamik", auf den Reaktionsablauf ankommt. Eine Funktionsprüfung *des* vegetativen Systems schlechthin gibt es bisher nicht, nur Teilfunktionsproben stehen zur Verfügung.

Gemäß der oben formulierten Fragestellung war es notwendig, solche Funktionsprüfungen heranzuziehen, bei denen möglichst viele Teilsysteme gleichzeitig funktionell beteiligt sind.

Die Regulation der sogenannten ,,Konstanten" im Blut erschien hier als geeignetes Objekt der Untersuchung. Ihre Aufrechterhaltung erfolgt zweifellos mit Hilfe des vegetativen Systems; andererseits ist wohl hierbei stets eine mehr oder minder große Zahl verschiedener Organsysteme beteiligt. Allerdings sind bei dem heutigen Stande der Methodik die Untersuchungsmöglichkeiten in dieser Richtung sehr beschränkt. Wir kennen zwar die Normalwerte für $p_H$, Salze usw.; es fehlen aber hier die nötigen Belastungsproben, die es erlauben würden, bei genauer Kenntnis der normalen Reaktion pathologisches Verhalten zu erkennen. Nur für den *Blutzucker* liegt in der alimentären Hyperglykämie nach Zuckerbelastung eine solche Probe vor.

Es ist durch die Arbeiten zahlreicher Autoren [*Staub* u. a., Referate *Nothmann*[5]) *Pollak*[6])] bekannt, daß der Blutzucker nach Kohlehydratzufuhr im peripheren Blut vermehrt gefunden wird. Die Kurve steigt gesetzmäßig vom Nüchternwert an, erreicht nach einiger Zeit ein Maximum, um schließlich, oft nach einer kurz dauernden Hypoglykämie, zum Anfangswert zurückzukehren. Als Kohlehydrat wurde meist Glucose (20, 50, 100 g) verabreicht. Man hielt lange Zeit diese alimentäre Hyperglykämie für den Ausdruck intermediärer Vorgänge im Kohlehydratstoffwechsel, sei es, daß ein Teil der resorbierten Glucose durch die Leber hindurch in den Kreislauf gelangte, sei es, daß der Nahrungsreiz die Leber zu vermehrter Zuckerabgabe ins Blut als Gegenspiel der vermehrten Glykogenbildung veranlaßte. Daneben fehlte es seit der klassischen Piqûre Claude Bernards nicht an Hinweisen auf die nervöse Beeinflußbarkeit des Blutzuckers. [*Brugsch*, *Dresel* und *Lewy*[7]), *Dresel*[8])]. *Pollak*[6]) konnte den Nachweis führen, daß die Höhe des Blutzuckers weniger als Funktion des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, denn als wichtige konstante Größe des Blutes anzusehen ist, für deren Gleichbleiben gegenüber den während der Stoffwechselprozesse möglichen Verschiebungen ein feiner Regulationsmechanismus sorgt. Damit war klargestellt,

daß wir in dem Ablauf der alimentären Hyperglykämie nicht den Ausdruck des Zuckerbedürfnisses der Gewebe (besonders der Muskeln) oder ihrer Zuckeraufnahmefähigkeit oder der Leberfunktion [Glykogen bzw. Fermentvorrat der Leberzelle, vgl. *Brugsch* und *Horsters*[9]], zu sehen haben. Dem Zustandekommen der normalen Regulation dient ein System von Reaktionen. Es ist die Zusammenarbeit nervöser Zentren, nervöser Leitungsbahnen, innersekretorischer Drüsen, der Leber, der zuckeraufnehmenden Gewebe notwendig. Aber es handelt sich hier nicht um einen summativen Prozeß, in dem die Dynamik des ganzen Ablaufs durch die Arbeit des einzelnen Teilstücks bedingt wäre. Die obenerwähnten Experimente *Dresels*[8]) zeigten den beherrschenden Einfluß der nervösen Apparate; ferner findet sich die typische Reaktion bei weitgehender Verschiedenheit der vorhergehenden Ernährung (also des Glykogenvorrates der Leber) und des Zustandes der Muskulatur. Jedenfalls ist — auch abgesehen von allen lokalisatorischen Momenten — festzustellen, daß wir in der alimentären Hyperglykämie nach Dextrosezufuhr den Reaktionstypus des Organismus auf den Versuch, eine seiner Blutkonstanten zu ändern, vor uns haben. Abweichungen vom normalen Reaktionstypus sind bisher besonders für den Diabetes mell. [*Rosenberg*[10])], für den Morb. Basedow und für schwere Veränderungen des Leberparenchyms (Lebercirrhose, Icterus gravis) beschrieben. Es handelt sich hier also abgesehen von den Fällen mit umfangreichen Zerstörungen funktionierenden Leberparenchyms um Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen und — nach *Dresel* und *Lewy*[11]) in manchen Fällen von Diabetes — der zentralnervösen Apparate. In diesem Sinne ist auch die Störung der Zuckerregulation zu deuten, die *Dresel* und *Lewy*[12]) bei der Paralysis agitans beschrieben.

Für unsere eigenen Untersuchungen bestimmten wir morgens nüchtern den Blutzucker nach der Bangschen Mikromethode[13]), in späteren Fällen nach der Methode von *Hagedorn* und *Jensen*[14]), in der Modifikation von *Dresel* und *Rothmann*[15]). Es wurden dann 50 g Rohrzucker in 200 ccm Kaffee per os gegeben. Wir verwendeten aus äußeren Gründen an Stelle von Glucose gewöhnlichen Rohrzucker, nachdem vorher bei etwa 20 stoffwechselnormalen Patienten die Brauchbarkeit dieser Methode erprobt war. Es wurde dann 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten später der Blutzucker bestimmt. Psychische Einflüsse suchten wir nach Möglichkeit dadurch auszuschalten, daß $^1/_2$ Stunde vor der ersten Blutentnahme die Pat. an den Einstich in die Fingerbeere und die sonstigen Manipulationen gewöhnt wurden.

Beim Normalen findet man mit dieser Methode nach einem Nüchternwert von 0,08—0,12% einen Anstieg des Blutzuckers auf etwa 0,15 bis 0,17%. Das Maximum der Kurve liegt meist bei 45 Min., nach 90 Min., spätestens 120 Min. ist der Ausgangspunkt wieder erreicht oder schon durch eine geringe Hypoglykämie ersetzt, der dann bald die Rückkehr zum Anfangswert folgt (s. Kurve Nr. 1). Den gleichen Verlauf der alimentären Hyperglykämie finden wir — nach den Angaben der pädiatrischen Literatur und einigen eigenen Versuchen — auch bei Kindern.

Bei diesen Kurven ist zu achten:

1. Auf die Höhe des Anfangswertes — den „Blutzuckerspiegel" des Nüchternen.
2. Auf die Höhe des maximalen Anstiegs.
3. Auf die zeitliche Lage des Maximums.

4. Auf den Zeitpunkt der Rückkehr zum Ausgangswert, d. h. auf die Dauer der Reaktion.

5. Auf die Stärke und den zeitlichen Verlauf der nachfolgenden Hypoglykämie, d. h. die „überschießende Regulation“.

Vom Normaltypus der alimentär-glykämischen Reaktion zeigt unser *Encephalitis*material Abweichungen in jeder Beziehung.

Die 5 zur Untersuchung gekommenen *hyperkinetischen* Kinder (Fall Nr. 1, 2, 3, 4, 5) haben einen auffallend hohen Nüchternblutzucker (0,13—0,17%), das Maximum des Anstiegs wird bei ihnen nach 30 bis 45 Min. erreicht und liegt nur um 0,02 bis 0,04% — also weit weniger als normal — über dem Anfangswert. Die Kurve fällt sodann stark ab, es

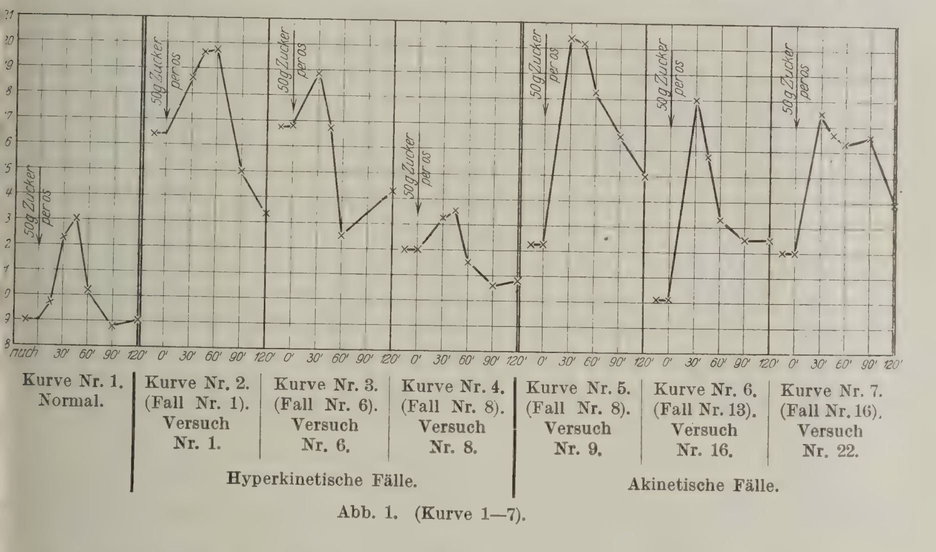



Abb. 1. (Kurve 1—7).

folgt bereits nach 60—90 Min. eine sehr starke Hypoglykämie, die nach 2 Stunden oft noch unverändert besteht. Der gesetzte Reiz ruft in diesen Fällen eine nur geringe Reaktion hervor, die Kurve steigt nur weniger als normal an. Der Grund scheint uns aus der starken nachfolgenden Hypoglykämie ersichtlich. Die durch den Reiz hervorgerufenen Regulationsmechanismen, deren normaler Effekt die Herabsetzung des Blutzuckers und damit Kompensation der alimentär bedingten Steigerung ist, sind so stark, daß der Anstieg des Blutzuckers nur gering sein kann und bald eine starke Senkung einsetzt. Es handelt sich also hier um eine Störung der Regulation bei geänderter Niveaueinstellung im Sinne zu starker Ansprechbarkeit oder zu heftiger Entladung der betreffenden Mechanismen, d. h. um eine *Hyperregulation*. Genau den gleichen Kurventypus boten drei erwachsene Patienten (Fall Nr. 8, am 13. XII. 22, Fall Nr. 6 und Fall Nr. 7 am 6. X. 23). Auch bei diesen finden wir

einen hohen Nüchternwert, nur geringen Anstieg, starke und lang dauernde Hypoglykämie. Diese 3 Patienten boten zur Zeit dieser Befunde klinisch bei scheinbarer Akinese das Bild ausgeprägter Unruhe, jener sogenannten Drangzustände (s. Tab. Versuch Nr. 1—8 und Kurve Nr. 2—4). Wichtig ist, daß 2 dieser Patienten in anderen Stadien ihrer Erkrankung, als sie ein rein akinetisches Zustandsbild boten, auch eine entsprechend andere alimentär-glykämische Reaktion hatten (Versuch Nr. 9, 10, 11 der Tabelle).

Diesem Befunde ausgeprägter „Spiegelstörung" und Hyperregulation, den die Hyperkinetischen boten, steht ein ganz anderes Verhalten bei den zahlreichen Patienten gegenüber, deren klinisches Bild durch *Akinese*, Mangel an Antrieb, Bewegungsverlangsamung usw. charakterisiert ist. Die Patienten dieser Gruppe haben teils hochnormale, teils mäßig erhöhte Nüchternwerte. Nur selten finden wir hier so hohe Grade von Spiegelstörung wie bei der ersten Gruppe. Dabei haben sie eine ausgeprägte Regulationsstörung. Diese drückt sich in einem Teil der Fälle (Fall Nr. 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15 am 9. VI. 23, 16) in dem sehr steilen und hohen Anstieg der Kurve aus, das Maximum wird oft erst nach 60 Min. erreicht, der Abfall erfolgt sehr verlangsamt, so daß nach 120 Min. der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht ist. Bei einigen Fällen (Fall Nr. 14, 16 am 21. VI. 23, 17, 18, 19) fehlt der hohe und steile Anstieg. Die Kurve steigt zwar nur bis zur normalen Höhe, aber der Abfall erfolgt auch hier sehr verzögert. Nur in 3 Fällen (Nr. 20, 21, 15 am 19. III. 23) bestand die Regulationsstörung allein in übermäßig hohem und steilem Anstieg, während der zeitliche Verlauf der Kurve normal war. Ein Fall der ersten Gruppe (Nr. 5), eine myoklonische Encephalitis, hatte einen Nüchternblutzucker von 0,178% und eine mittelstarke Glykosurie. Zwei Fälle (Nr. 23, 24) lassen jede Regulationsstörung vermissen. Sie haben aber beide einen erhöhten Blutzuckerspiegel, der eine von ihnen (Nr. 24) schied öfters Zucker im Urin aus. Es fällt auf, daß nur 2 Fälle Zucker im Urin ausschieden, während in allen anderen Fällen auch bei Erhöhung des Nüchternblutzuckers bis 0,17% keine Glykosurie bestand. Es ist daher möglicherweise anzunehmen, daß im Verlaufe dieser chronischen Veränderungen eine Erhöhung der „Nierenschwelle", die ja keineswegs absolut fixiert ist, eintritt. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Fälle dieser klinischen Gruppe meist eine geringe Erhöhung des Nüchternblutzuckers und eine hochgradige *Regulationsstörung* (*entweder übermäßig hohen und steilen Anstieg der Kurve mit oder ohne Verlangsamung des Abfalls oder bei normaler Höhe des Anstiegs einen sehr verlangsamten Abfall*) zeigen. Zwei auch klinisch besondere Fälle hatten eine reine Spiegelstörung (s. Tabelle Versuch Nr. 9—32 und Kurve Nr. 5—7).

*Tabelle.*

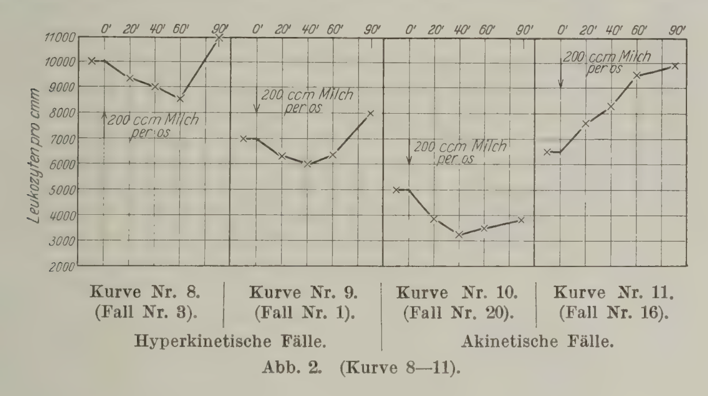
| Nr. | Fall Nr. | Alter in Jahren | % Blutzucker | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Nüchtern | | Nach 30 Min. | Nach 45 Min. | Nach 60 Min. | Nach 90 Min. | Nach 120 Min. | |
| | 1 | 10 | 0,164 | 50 g Zucker per os | 0,186 | 0,196 | 0,197 | 0,149 | 0,133 | Starke Hyperkinese. Urin: Sacch. — |
| | 2 | 9 | 0,168 | Desgl. | 0,192 | 0,158 | 0,147 | 0,146 | 0,158 | Desgl. |
| | 3 | 11 | 0,134 | „ | 0,167 | 0,151 | 0,144 | 0,102 | — | Desgl. |
| | 4 | 15 | 0,137 | „ | 0,195 | 0,199 | 0,192 | 0,116 | 0,122 | Bewegungsunruhe. Urin: Sacch. — |
| | 5 | 12 | 0,177 | „ | 0,311 | 0,301 | 0,273 | 0,183 | 0,156 | Myoklonische Zuckungen. Schlaflosigkeit. Tachypnöe. Leichte Hyperkinese. Urin: Sacch. + |
| | 6 | 45 | 0,168 | „ | 0,188 | 0,167 | 0,125 | — | 0,142 | Parkinson mit Unruhezuständen. Urin: Sacch. — |
| | 7 Am 6. X. 23 | 35 | 0,178 | „ | 0,223 | 0,222 | 0,191 | 0,182 | 0,142 | Akinese. Schlaflosigkeit. Unruhe. Urin: Sacch. — |
| | 8 Am 13. XII. 22 | 37 | 0,120 | „ | 0,133 | 0,136 | 0,115 | 0,106 | — | Parkinson. Starke Unruhe. |
| | 8 Am 11. VI. 23 | 37 | 0,123 | „ | 0,204 | 0,202 | 0,183 | 0,165 | 0,149 | Vgl. Versuch Nr. 8. Pat. ist jetzt in stärkster Akinese. |
| | 8 Am 19. XI. 25 | 39 | 0,090 | „ | 0,118 | 0,162 | 0,165 | 0,147 | 0,156 | Vgl. Versuch Nr. 8 u. 9. Akinese. 2 Std. n. Scopolamin. |
| | 7 Am 2. VII. 23 | 35 | 0,132 | „ | 0,226 | 0,207 | 0,194 | 0,171 | 0,154 | Vgl. Versuch Nr. 7. Akinese, geringe Rigidität. |
| | 9 | 42 | 0,113 | „ | 0,255 | 0,228 | — | 0,199 | 0,127 | Akinese. |
| | 10 | 35 | 0,149 | „ | 0,249 | 0,286 | 0,297 | 0,260 | 0,170 | Akinese, Mangel an Antrieb, Rigidität. Urin: Sacch. — |
| | 11 | 11 | 0,113 | „ | 0,191 | 0,181 | 0,200 | 0,185 | 0,182 | Frischer lethargischer Fall. |
| | 12 | 36 | 0,116 | „ | 0,200 | 0,158 | 0,163 | 0,153 | — | Akinese, Mangel an Antrieb. |
| | 13 Am 16. I. 23 | 20 | 0,101 | „ | 0,179 | 0,158 | 0,133 | 0,125 | 0,125 | Akinese, Rigidität, Mangel an Antrieb. |
| | 13 Am 10. III. 23 | 20 | 0,115 | „ | 0,147 | 0,205 | 0,172 | — | 0,142 | Desgl. |
| | 14 | 18 | 0,108 | „ | 0,166 | — | 0,165 | — | 0,151 | Akinese. Anfälle v. Dyspnöe. |
| | 15 Am 19. III. 23 | 37 | 0,126 | „ | 0,179 | 0,162 | 0,188 | — | 0,130 | Akinese, Rigidität, Tremor. |
| | 15 Am 9. VI. 23 | 37 | 0,120 | „ | — | 0,227 | — | 0,168 | 0,170 | Desgl. |
| | 16 Am 10. XII. 22 | 38 | 0,114 | „ | 0,194 | 0,207 | — | 0,167 | 0,133 | Parkinson. Mangel an Antrieb. |
| | 16 Am 21. VI. 23 | 39 | 0,120 | „ | 0.175 | 0,167 | 0,164 | 0,167 | 0,138 | Desgl. |
| | 17 Am 23. VI. 24 | 33 | 0,100 | „ | 0,152 | — | 0,187 | 0,138 | 0,157 | Rigidität, Akinese. |
| | 17 Am 5. VIII. 24 | 33 | 0,072 | „ | 0,100 | 0,118 | 0,098 | 0,070 | — | Rigidität, Akinese geringer, nach wochenlanger Scopolaminbehandlung. |
| | 18 | 13 | 0,099 | „ | 0,139 | 0,134 | 0,116 | 0,104 | 0,117 | — |
| | 19 | 17 | 0,142 | „ | 0,164 | 0,172 | 0,180 | 0,163 | — | Leichte Akinese. |
| | 20 | 34 | 0,128 | „ | 0,189 | 0,184 | 0,161 | 0,120 | — | Ausgeprägter Parkinson. |
| | 21 | 32 | 0,091 | „ | — | 0,166 | 0,148 | 0,140 | 0,098 | Rigidität, Akinese. |
| | 22 | 14 | 0,113 | „ | 0,211 | 0,174 | 0,170 | — | 0,133 | Akinese. |
| | 23 | 46 | 0,170 | „ | — | 0,212 | 0,179 | 0,210 | 0,191 | Rigidität, Akinese. Urin: Sacch. — |
| | 24 | 32 | 0,192 | „ | 0,216 | 0,239 | 0,226 | 0,187 | — | Rigidität, Akinese. Urin: Sacch. + 1,2%. |
| | 25 | 29 | 0,122 | „ | 0,156 | 0,175 | 0,139 | 0,138 | 0,140 | Schlaflosigkeit, Bewegungsverlangsamung. |

Das gleiche Verhalten, mäßige „Spiegel“- und starke „Regulations“-störung, besonders im Sinne der Verlangsamung hat für den *Wärmehaushalt Runge*[16]) an seinen akinetischen Encephalitisfällen festgestellt. Leider enthält das Rungesche Material *keine hyperkinetischen* Patienten. Wir haben bei unseren hyperkinetischen Kindern und bei den Patienten Nr. 6, 7, 23 dauernd Temperaturen von 37—37,5° beobachtet, während sonst die chronischen Encephalitiker meist normale Temperaturen zu haben pflegen. Es scheint möglich, daß es sich hier um eine dauernde Einstellung der Temperatur — des „Wärmespiegels“ — auf ein höheres Niveau handeln könnte. Dieser Befund einer „Spiegelstörung“ würde dem Verhalten des Blutzuckerspiegels der gleichen Fälle entsprechen. Untersuchungen der Wärmeregulation konnten wir an unseren Fällen nicht vornehmen.

Als weiteres Paradigma einer vegetativ bedingten Regulation schien es uns angängig, die *Veränderung der Leukocytenzahl im peripheren Blut nach Aufnahme von 200 ccm Milch* zu untersuchen. Während man früher annahm, daß die Verdauung mit einer peripheren Leukocytose einhergehe, sollte nach *Widal*[18]) bei gestörter Leberfunktion eine Leukopenie eintreten. Diese Hämoklasieprobe als Leberfunktionsprüfung ist zwar in zahlreichen neueren Arbeiten abgelehnt worden. Aus den Untersuchungen der verschiedensten Autoren geht jedoch hervor, daß es nach 200 ccm Milch fast stets zu einer Vermehrung oder Verminderung der Leukocytenzahl im peripheren Blut kommt, die nach 60—80 Min. abgeklungen ist. Eigene Untersuchungen[19]) zeigen die Abhängigkeit der Leukocytenverteilung im Blut allgemein von den Elektrolyten Kalium und Calcium. Die alimentären Leukocytenverschiebungen im besonderen sind durch Verteilungsänderungen dieser Elektrolyte an der Leber hervorgerufen. Damit gehören auch diese durch Verteilung bedingten Leukocytenreaktionen zum vegetativen Geschehen. Daher schien es uns möglich, aus dem zeitlichen Verlauf der Kurve auf eventuelle Abweichungen im Reaktionstypus des Organismus zu schließen. Wir fanden dabei in zahlreichen akinetischen Fällen eine deutliche Verlangsamung der Reaktion. Oft war das Maximum der Kurve erst nach 60 Min., der Ausgangswert nach 80 Min. noch nicht erreicht (s. Kurve Nr. 10—11). — Einige hyperkinetische Fälle zeichnen sich auch hier durch nur geringen Ausschlag und beschleunigte Rückkehr zum Anfangswert aus (s. Kurve Nr. 8—9). Erwähnt sei, daß wir von 12 untersuchten Fällen 8 mal Leukopenie fanden. Diese Resultate entsprechen auch den von *Matzdorff, Wegner, Strathausen*[20]) und von *Stahl*[21]) mitgeteilten Befunden.

Das Verhalten der *Adrenalinblutdruckkurve* — das gesetzmäßige Steigen des Blutdruckes nach Injektion von 1 ccm Suprarenin Höchst 1 : 1000 subcutan [*Dresel*[22])] — bot uns teils Bilder im Sinne der Sym-

pathicotonie, teils im Sinne der Vagotonie. Dies entspricht der oben erwähnten Polymorphie peripher-vegetativer Symptome. In einigen Kurven von Hyperkinetikern (Fälle Nr. 1, 3, 6) fällt die sehr geringe Reaktion und rasche Regulation auf. Bei einigen Akinetikern (Fälle Nr. 14, 19, 25, 8 am 10. VI. 23) finden wir einen sehr protrahierten Ablauf der Reaktion, der als verlangsamte Regulation zu deuten ist. *Jürgensen*[23]) fand mit Hilfe der Capillarbeobachtung zwei Typen von Encephalitikern: 1. solche mit gesteigerter Reizbarkeit der peripheren Gefäße. Diese hatten einen hohen Blutdruck (bis 150 mm Hg) und eine Tachykardie (Puls bis 150 p. Min.). 2. Solche mit Vasomotorenschwäche bzw. Lähmung, mit niedrigem Blutdruck und ca. 100 Pulsschlägen pro Minute. Auch wir beobachteten öfters hohe Blutdruckwerte (ca. 140 mm Hg), und zwar meist bei Patienten, die auch einen




Kurve Nr. 8. (Fall Nr. 3). | Kurve Nr. 9. (Fall Nr. 1). | Kurve Nr. 10. (Fall Nr. 20). | Kurve Nr. 11. (Fall Nr. 16).

Hyperkinetische Fälle. | Akinetische Fälle.

Abb. 2. (Kurve 8—11).

hohen Nüchternblutzucker hatten (Nr. 23, 24, 7, aber auch 17). Ein charakteristischer Befund für Hyper- oder Akinetiker konnte aber nicht festgestellt werden. Ebensowenig war es möglich, die bei zahlreichen Fällen gefundene Tachykardie einem bestimmten klinischen Bild einzuordnen.

Prüfungen der Reaktion auf Pilocarpin führten uns, genau so wie andere Autoren, besonders *Runge*[16]), nicht zu einheitlichen charakteristischen Resultaten.

Die Untersuchung des Wasserhaushalts mittels des Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuches zeigte in 8 Fällen eine normale Ausscheidung für Wasser und Salze. In 2 Fällen wurde die getrunkene Flüssigkeit überschießend ausgeschieden. Es wurden in den ersten 4 Stunden bereits 300—400 ccm mehr ausgeschieden, als getrunken waren (Tachyurie). Ein Fall, der vorübergehend die Symptome eines echten Diabetes insipidus bot, sei hier noch besonders erwähnt.

Krankengeschichte. A. Bu., 30jähriger Friseur, erkrankte 1918 an Grippe mit starken Kopfschmerzen. Er hatte damals eine Oculomotoriuslähmung. Februar 1920 machte Pat., der sich nach der Grippe vollkommen wieder erholt

hatte, angeblich eine Methylalkoholvergiftung durch. Er hatte 8 Tage lang eine Lähmung der linken Gesichtsseite und Schlaflosigkeit. April 1920 hatte Pat. einen erneuten Grippeanfall mit Fieber und Schlaflosigkeit, die über 1 Jahr anhielt. Pat. war jetzt sehr reizbar. Allmählich bemerkte er, daß er sehr viel Wasser trinken mußte. Das Durstgefühl steigerte sich so sehr, daß Pat. täglich ca. 10 l trank. Er wurde gänzlich energielos und arbeitsunfähig. Im Oktober 1922 wurde er von Prof. *Leschke* der Klinik überwiesen.

Befund im Oktober 1922: Übermittelgroßer Mann mit blödem stereotyp lächelnden Gesichtsausdruck. Meist heitere Stimmung, nur gelegentlich ist Pat. sehr gedrückter Stimmung und unruhig. Herz, Lunge, Leber, Milz o. B. Nieren nicht palpabel, nicht druckschmerzhaft. Blutdruck 115/75 mm Hg. Wassermann im Blut und Liquor negativ. Urin Albumen neg., Sacch. neg., Gallenfarbstoff neg., Urinmengen 7—12 l. Spez. Gewicht 1000—1004.

2 l Wasser werden in 2—3 Stunden ausgeschieden. Temperatur normal. Augenbefund: Keine Einschränkung des Gesichtsfeldes, keine bitemporale Hemianopsie; Augenhintergrund: Papillengrenzen links etwas verwischt und Hintergrund gerötet. Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Nervensystem: sonst vollkommen o. B.

Die verschiedenen Präparate aus dem Hinterlappen und der Pars intermedia der Hypophyse haben fast gar keinen Einfluß auf die Harnkonzentration. Am 24. XI. 1922 wurde Pat. wieder aus der Klinik entlassen.

10. III. 1923. Das Durstgefühl hat etwas nachgelassen, Pat. trinkt weniger und fühlt sich wohler. Urinausscheidung zur Zeit etwa 6—7 l täglich.

Im Jahre 1923 unternahm Pat. eine Reise nach Schlesien. Er hatte dabei 16 Stunden lang keine Gelegenheit zu trinken.

Von dieser Zeit an gewöhnte sich Pat. allmählich das viele Trinken ab. Die Trinkmengen verringerten sich bis auf 1—2 l.

Gleichzeitig wurde jedoch der linke Arm, das linke Bein und allmählich der ganze Körper steif. Im März 1924 traten bei dem Pat. grobschlägiger Tremor, zuweilen Zwangslachen und Gehstörungen auf. Er konnte nicht arbeiten und suchte deshalb zu erneuter Beobachtung die Klinik auf. Bei diesem zweiten Klinikaufenthalt waren die Urinmengen pro 24 Stunden 1—2 l, ebenso die Trinkmengen. Im Wasser- und Konzentrationsversuch hatte Pat. eine leicht überschießende Wasserausscheidung und konzentrierte bis 1018. Es bestand an allen Extremitäten eine ausgeprägte Rigidität. Leichter Tremor. Akinese. Blutzucker 0,091 nüchtern, geringe Störung der Regulation nach Zuckerbelastung (Fall Nr. 21).

Im Februar 1925 war Pat. in erneuter klinischer Beobachtung. Der Befund entspricht im wesentlichen dem vom März 1924, insbesondere sind die Urinmengen unverändert 1—2 l. Pat. hat auch nie wieder über größeres Durstgefühl geklagt.

Erwähnt seien hier die Befunde von *Happ* und *Mason*[24]). Diese Autoren fanden in 6 Fällen von Hyperpnoe bei Encephalitikern eine $CO_2$-Verminderung im Blut, die durch $Na_2$ $CO_3$-Gaben nicht beeinflußbar war. Sie deuten dies als Ausdruck einer Regulationsstörung.

Zur schärferen Präzisierung unserer Stellungnahme ist es notwendig, hier kurz auf die Literatur über die vegetativen Störungen bei Encephalitis epid. einzugehen. Das reichste kasuistische Ergebnis liegt zur Frage des Blutzuckers vor. 1921 teilten *Kraus* und *Pardec*[25]) 13 Fälle mit normalem Blutzucker mit, während *M. E. Alexander*[26]) oft Glykosurie, allerdings angeblich ohne Hyperglykämie beobachtet haben will. *Guillain* und *Gardin*[27]) sahen häufig eine mäßige Glykosurie und betonen bereits, daß diese im akuten Stadium nicht bestand. Hierdurch mag vielleicht der Gegensatz zur Mitteilung von *Kraus* und *Pardec* erklärt sein. *Guillain*

und *Gardin*[27]) beobachteten in wenigen Fällen auch die alimentäre Hyperglykämie. Ihre Protokolle lassen ebenfalls eine Verzögerung im Kurvenverlauf erkennen. *Wilson* und *Weiser*[28]) berichten von einem Fall, der plötzlich mit starker Glykosurie (6% Zucker) erkrankte. Während der Heilung soll nie wieder Zucker im Urin aufgetreten sein. 1922 teilten *Thalhiner* und *H. Updegraff*[29]) mit, daß ihre Fälle erhöhten Blut- und Liquorzucker hatten. 1923 fand *Schonfelder*[30]) gelegentlich Hyperglykämie. *Polonowski* und *Dubot*[31]) sahen meist Hyperglykämie. *Chiray* und *Lafourcade*[32]) veröffentlichten den Fall eines 14jährigen Knaben, der 1919 eine Encephalitis durchmachte und seitdem unter paroxistischer Dyspnoe litt. Während sonst die alimentäre Blutzuckerkurve einen prologierten Verlauf — wie bei „Prädiabetikern“ hatte, trat im dyspnoischen Anfall eine Hypoglykämie auf. *Meyer-Bisch* und *Stern*[33]) berichten in ihrer umfangreichen Arbeit, auf deren Ergebnisse weiter unten einzugehen ist, von 3 Fällen mit Ausscheidung reduzierender Substanzen im Urin, von denen in einem Fall einwandfrei chemisch Glucose nachgewiesen wurde. In 2 Fällen fanden dieselben Autoren bei normalem Nüchternblutzucker nach 100 g Dextrose einen hohen Anstieg und verlangsamten Abfall, ohne daß sie selbst den Schluß auf eine Regulationsstörung gezogen hätten. Nach Belastung mit 100 g Lävulose fanden sie in 5 von 6 Fällen eine stärkere und länger als normal andauernde Hyperglykämie. Im Gegensatz zu ihnen sahen *Gottschalk* und *Hoesslin*[34]) nach 100 g Lävulose in 7 Fällen amyostatischer Encephalitis ein ganz normales Verhalten des Blutzuckers. Resümieren wir diese Befunde, so zeigt sich, daß bereits zahlreiche Angaben über einen erhöhten Blutzucker und Glykosurie — eine „Spiegelstörung“ — vorliegen. Ferner gibt es einige wenige Mitteilungen über die alimentäre Hyperglykämie nach Dextrosebelastung: diese zeigen sämtlich die Form der von uns bei Akinetikern beobachteten Regulationsstörung. Die Ursache dieser pathologischen Veränderungen in den peripheren Organen —Pankreas oder Leber — zu sehen, scheint mangels Sektionsbefunden sehr gesucht. Am natürlichsten ist es jedenfalls, sie in ihrer Genese für abhängig zu halten von den Zentren im Striatum und Zwischenhirn, deren Bedeutung für die Einstellung und Regulation des Blutzuckerspiegels (*Brugsch, Dresel* u. *Lewy*[7]) und *Dresel*[8]) experimentell einwandfrei zeigten. In der Gegend der betreffenden vegetativen Kerne finden sich ja bei der Encephalitis ganz besonders häufig pathologisch-anatomische Veränderungen.

Im scheinbaren Gegensatz zu den sonstigen Befunden im Kohlehydratstoffwechsel betonten *Gottschalk* und *Hoesslin*[34]) nach Lävulose ein vollkommen normales Verhalten [während allerdings Befunde von *Meyer-Bisch* und *Stern*[33]) anders lauten.] Dazu ist zu bemerken, daß wie im Sinne *Pollaks*[6]) bereits oben erwähnt — der Blutzucker und die alimentäre Kurve nach Dextrose- (und ebenso Rohrzucker-) Belastung nicht so sehr als Funktion des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, sondern als selbständige Konstantenregulation des Organismus anzusehen ist. Demgegenüber ist der Ausfall der alimentären Hyperglykämie nach Lävulose in der Tat vom Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels, speziell der Leberfunktion abhängig. *Meyer-Bisch* und *Stern*[33]) schließen nun auch aus ihren Befunden nach Lävulose-Belastung im Verein mit der von ihnen beobachteten Urobilinurie und Neutral-S-Ausscheidung, die ebenfalls nach Lävulose stärker wurden, auf eine funktionelle Leberschädigung. Sie stehen damit natürlich im Gegensatz zu den Autoren wie *Gottschalk* und *Hoesslin*[34]), *Jacobi*[35]), *Max Meyer*[36]), *Stahl*[21]), die mit Hilfe der Lävuloseprobe, der Urinuntersuchung auf Urobilin und Urobilinogen und der Faltaschen Probe im allgemeinen keine Leberschädigung nachweisen konnten. Die mit Hilfe der *Widal*schen Hämoklasie erhobenen Befunde sind in diesem Zusammenhang nicht zu verwerten. Für *Meyer-Bisch* und *Stern*[33]) sprechen die experimentellen Befunde [von *Fuchs*[37]) bei der Guanidin-

und Eckfistelencephalitis] und die Analogien zum Morb. Wilson; gegen sie — außer den Befunden der anderen Autoren — das Fehlen von pathologisch-anatomischen Leberveränderungen bei einem doch sicher nicht knappen Sektionsmaterial. Uns sind bisher nur 2 hierauf hinweisende Bemerkungen bekannt: *Stiefler*[38]) erwähnt einen Fall, der im Beginn lang dauernden Ikterus hatte, und erinnert an die Leberstörungen nach Kampfgas und CO, die beide gleichzeitig der Encephalitis ähnlich die subcorticalen Ganglien schädigen. Der 2. Befund stammt von *Barrè* und *Reys*[39]), die von 100 Fällen immerhin 10 mal im Beginn Ikterus, aber nur einmal autoptisch eine disseminierte Verfettung der Leber sahen. Unser eigenes Material hatte in 5 Fällen gelegentlich auftretende Urobilinurie (geringen bis mittleren Grades). Da aber bei den verschiedensten Infektionen Urobilin im Urin gefunden wird, scheint es uns gewagt, allein hieraus auf eine Leberschädigung schließen zu wollen. Die Frage der Leberschädigung scheint noch keineswegs entschieden. Für uns traten die mehr lokalisatorischen Fragen im Verlauf der Untersuchungen desto weiter in den Hintergrund, je mehr die mitgeteilten Versuchsergebnisse das Zusammenfallen bestimmter vegetativer Störungen mit bestimmten klinischen Gruppen zeigten.

Es wurde im Beginn dieser Arbeit an die Fülle unsystematisch nebeneinanderstehender vegetativer Symptome bei den verschiedenen klinischen Formen von Encephalitis epidemica-Restzuständen erinnert. Demgegenüber zeigt sich als Ergebnis dieser Untersuchungen, daß vegetative Reaktionen, die mehrere Organsysteme betreffen, wie die Regulation des Blutzuckers nach Zuckerverabreichung, die Regulation des Blutdruckes auf Adrenalininjektion, die Leukocytenschwankungen nach Milchverabreichung, Störungen zeigen, die bei den beiden Hauptformen — der Hyper- und Akinese — charakteristisch verschieden sind. Die Fälle von Akinese zeigen in allen untersuchten Reaktionen meist nach starkem Effekt ein verzögertes Rückkehren zum Ausgangswert, während umgekehrt bei den Hyperkinetikern der Reiz nur einen geringen Effekt auslöst, der beschleunigt wieder ausgeglichen und meist stark hyperkompensiert wird. *Fr. Kraus**) schreibt dem vegetativen System die Funktion der „Lenkung" der verschiedenen vegetativen Reaktionen im Organismus zu. Normale Reaktion wäre also der Ausdruck der normalen Lenkung. Bei den hier mitgeteilten Abweichungen vom normalen Reaktionstyp ist also anzunehmen, daß *die zentrale Lenkung gestört* ist. So wäre *das Durcheinander scheinbar widersprechender Symptome als Folge der anarchischen Autonomie der peripheren Organe* am besten verständlich**).

Jedoch ist darüber hinaus der auffallende Parallelismus zwischen der Dynamik der vegetativen Reaktionen und dem psychomotorischen Verhalten derselben Patienten festzustellen. Diesen Befund auf lokali-

---

*) *Fr. Kraus*, Med. Klinik 1922, Nr. 48 und Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. 1. Bd. Leipzig 1919; 2. Bd. Leipzig 1926.

**) *Nachtrag bei der Korrektur:* Interessante Befunde zu dieser Frage bringt eine eben erschienene Arbeit von *Hansen* u. *Goldhofer*. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 12. 1926.

satorische Unterschiede im Sitz der Erkrankung zurückzuführen, erscheint rein hypothetisch. Zumal das Bild im vegetativen wie klinischen Verhalten bei dem gleichen Patienten zu verschiedenen Zeiten wechseln kann (Fall Nr. 7 und 8). Ebensowenig scheint es möglich, speziell die verschiedenen Formen der alimentär-glykämischen Reaktion auf das verschiedene motorische Verhalten allein zurückzuführen. Sportärztliche Erfahrungen sowie eigene unveröffentlichte Untersuchungen an Marathonläufern fanden keine eindeutigen Beziehungen zwischen Muskelarbeit und Blutzucker.

Die Feststellung dieses Parallelismus, der einer Erklärung entbehrt, schien allein so merkwürdig, daß die Veröffentlichung so lange unterblieb. *Heilig* und *Hoff*[40]) haben nun in letzter Zeit in natürlichem und künstlichem Schlaf neben anderen vegetativen Veränderungen ähnliche Verzögerungen der Blutzuckerregulation gefunden. Es schien mir daher doch angebracht, diese Ergebnisse rein als nosologische Feststellungen mitzuteilen, wenn auch eine Deutung noch nicht möglich ist. Diesen Befunden kann im Hinblick auf die Lehre von der Tiefenperson von *Fr. Kraus* ein gewisses Interesse zukommen.

### *Zusammenfassung.*

1. Die Untersuchung der alimentären Hyperglykämie zeigt in 8 Fällen von hyperkinetischer Encephalitis epidemica bei erhöhtem Nüchternblutzucker einen abnorm geringen Anstieg mit rascher Rückkehr zum Ausgangswert und starker nachfolgender Hypoglykämie.

2. Bei akinetischer Encephalitis epid. (23 Versuche) ist der Nüchternblutzucker teils normal, teils wenig erhöht. Die alimentäre Kurve steigt sehr steil und hoch an und kehrt stark verzögert zum Ausgangswert zurück. In einigen Fällen findet sich nur der eine oder andere Teil dieser Abweichung vom normalen Regulationsmechanismus.

3. Diese beiden verschiedenen Typen vegetativer Regulation — Hyperregulation und verlangsamte Regulation — lassen sich jeweils bei den beiden verschiedenen klinischen Formen von Encephalitis epid. auch in anderen Reaktionen beobachten: Leukocytenkurve nach 200 ccm Milch per os, Adrenalinkurve.

4. Trotz zahlreicher Fälle mit erhöhtem Nüchternblutzucker schieden nur 2 Patienten Zucker im Urin aus, so daß möglicherweise eine Erhöhung der Nierenschwelle in anderen Fällen angenommen werden muß.

5. Die Eindeutigkeit der vegetativen Regulation in diesen komplexen Reaktionen bei den beiden verschiedenen klinischen Formen von Encephalitis steht der Fülle verschiedenster vegetativer peripherer Symptome gegenüber. Es wird daher für die Genese dieser Veränderungen eine Störung in der zentrallenkenden Funktion des vegetativen Systems angenommen.

## Literatur.

[1]) *Kraus, Fr.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 8, S. 201; Med. Klinik 1922, Nr. 48; Allgemeine u. spezielle Pathologie der Person. Bd. 1. Leipzig 1919; Bd. 2, Leipzig 1926; *Kraus, Fr.*, u. *S. G. Zondek*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 20, S. 996; 1922, Nr. 36, S. 1773. *Kraus, Fr., E. Wollheim* u. *S. G. Zondek*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17. — [2]) *Zondek, S. G.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 342. 1920; Biochem. Zeitschr. **121**, 87. 1921; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50; Biochem. Zeitschr. **132**, 362. 1922; Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 17, S. 809 und Nr. 19, S. 905. — [3]) *Dresel*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 8, S. 311; Vegetatives Nervensystem in Kraus-Brugsch, Handbuch Bd. 10; *Dresel* u. *Wollheim*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **205**, 375. 1924; *Dresel* u. *Sternheimer*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 7, S. 816. — [4]) *Wollheim*, Biochem. Zeitschr. **151**, 416. 1924. — [5]) *Nothmann*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 40, S. 1849. — [6]) *Pollak*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 337. 1923 (s. dort weitere Literatur). — [7]) *Brugsch, Dresel* u. *Lewy*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **21**, 3. 1920; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, 262. 1921. — [8]) *Dresel*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 373. 1923. — [9]) *Brugsch* u. *Horsters*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 10 u. Biochem. Zeitschr. 1924/25. — [10]) *Rosenberg*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8; 1923, Nr. 20, S. 925; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **92**, 153. 1922. — [11]) *Dresel* u. *Lewy*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 739. — [12]) *Dresel* u. *Lewy*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26**, 95. 1922. — [13]) *Pincussen*, Mikromethodik. 3. Aufl. Leipzig 1925. — [14]) *Hagedorn* u. *Jensen*, Biochem. Zeitschr. **135**, 46. 1923; **137**, 92. 1923. — [15]) *Dresel* u. *Rothmann*, Biochem. Zeitschr. **146**, 538. 1924. — [16]) *Runge*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **67**, 168. 1923. — [17]) *Runge* u. *Hagemann*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **72**, 114. 1924. — [18]) *Widal*, Presse méd. 1920 u. 1921; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1920. — [19]) *Wollheim*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 41. — [20]) *Matzdorff, Wegner* u. *Strathausen*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **81**, 181. 1923. — [21]) *Stahl*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **78**, 300. 1922. — [22]) *Dresel*, Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 70. 1924. — [23]) *Jürgensen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 203. 1923. — [24]) *Happ* u. *Mason*, Bull. of the John Hopkins hosp. **32**, 363, 137. 1921. — [25]) *Kraus* u. *Pardec*, Arch. of neurol. a. psychiatry **5**, 710. 1921. — [26]) *Alexander, M. E.*, Arch. of neurol. a. psychiatry **6**, 44. 1921. — [27]) *Guillain* u. *Gardin*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **37**, 676. 1921. [28]) *Wilson* u. *Weiser*, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol u. Psychiatrie **26**, 393. 1921. — [29]) *Thalhiner* u. *Updegraff*, Arch. of neurol. u. psychiatry **8**, 15. 1922. — [30]) *Schonfelder*, Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **32**, 149. 1923. — [31]) *Polonowski* u. *Dubot*, Presse méd. 1923, Nr. 6. — [32]) *Chiray* u. *Lafourcade*, Bull et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **39**, 406. 1923. — [33]) *Meyer, Bisch* u. *Stern*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 31, S. 1559; Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 328. 1923. — [34]) *Gottschalk* u. *Hoesslin*. Med. Klinik 1922, Nr. 41, S. 1313. — [35]) *Jacobi*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **69**, 368. 1923. — [36]) *Meyer, Max*, Dtsch. med. Wochenschr. **1923**, Nr. 42, S. 1333. — [37]) *Fuchs*, Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16, 710; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **97**, 79. 1923. — [38]) *Stiefler*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **81**, 142. 1923. — [39]) *Barrè* u. *Reys*, Bull. méd. **35**, 356. 1921; Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **26**, 205. 1921. — [40]) *Heilig* u. *Hoff*, Klin. Wochenschr. **1925**, Nr. 46.

(Aus der medizin. Klinik Erlangen. — Vorstand Prof. *L. R. Müller.*)

# Über die klinische Bedeutung der Spitzenstoßkurve.

Von

**Dr. med. Hermann Regelsberger,**

Assistenzarzt der Klinik.

Mit 12 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 10. Mai 1926.)*

Die wichtigsten Methoden, welche der Klinik für die graphische Herzdiagnostik zur Verfügung stehen, sind: 1. Das Elektrokardiogramm. 2. Die Verzeichnung der verschiedenen Pulsformen (Arterien und Venenpuls). 3. Die Registrierung der Herztöne. 4. Das Kardiogramm, genauer die Spitzenstoßkurve.

Das Elektrokardiogramm hat sich als souveräne Methode in der Diagnostik der Herzunregelmäßigkeiten behauptet und auf diesem Gebiete infolge seiner Einfachheit die frühere kombinierte Arterien- und Venenpulsschreibung fast völlig verdrängt. Die Registrierung des Venenpulses ist ein nicht minder wichtiges Hifsmittel für die Untersuchung des rechten Herzens geworden. Darüber hinaus scheint die Methode besonders nach ihrer technischen Ausgestaltung durch *Ohm* zur Untersuchung gewisser krankhafter Zustände des Herzmuskels geeignet. Die Registrierung der Herztöne hat dagegen selbst in der Vervollkommnung durch *Gerhardt* und *Weiß* in klinisch-praktischer Beziehung enttäuscht; ihr Wert als Hilfsmethode vornehmlich zur zeitlich genauen Abgrenzung der Hauptherzphasen blieb unbestritten. Am wenigsten klinisch angewendet, ja nicht einmal in seinem ganzen Umfang untersucht, wurde bisher das Kardiogramm d. h. die Aufschrift der mechanischen Aktion des Herz(spitzen)stoßes. Das ist um so verwunderlicher, als wir gerade hier eine Methode haben, die in einfacher Weise nicht nur eine Unterscheidung der einzelnen Abschnitte der Herztätigkeit, sondern in der gleichen Kurve auch die Aufschrift der Herztöne gestattet. Allerdings gibt die Spitzenstoßkurve nicht etwa den einfachen Druckablauf im Ventrikel während und nach der Kontraktion des Herzens wieder, sondern ist die Resultante aus einer ganzen Anzahl Variabler, in erster Linie von Form-, Lage-, und Volumänderungen des Herzens. Da sich alle diese Faktoren außerdem mit den elastischen Kräften der bewegten Brustwand in Ausgleich setzen müssen, ergibt sich ein sehr kompliziertes Kurvenprofil, das außerdem nach den besonderen topographischen Beziehungen stark wechseln muß. Die Erklärung der einzelnen Zacken ist denn auch durchaus noch nicht einheitlich und schwankt stark im Urteil der einzelnen Autoren. In-

dessen treten diese Nachteile — wenigstens für die Bedürfnisse der Klinik hinter den oben erwähnten Vorzügen durchaus zurück. Nur ist erforderlich, daß die Registrierung an Stelle der älteren trägen Apparate mit Hilfe der ungleich empfindlicheren *Frank*schen Segmentkapseln vorgenommen wird.

Natürlich läßt sich mit der gleichen Sicherheit wie ein Herzton auch jedes stärkere Herzgeräusch aufzeichnen, und wir haben somit, wie aus den Arbeiten von *Weitz* hervorgeht, eine vorzügliche Kontrolle des reinen Auskultationsbefundes, die vor allen Dingen dort willkommen sein wird, wo sich infolge gesteigerter Herzaktion die zeitliche Stellung des Geräusches zur Phase der Herztätigkeit nicht mehr exakt abgrenzen läßt. Es gelingt z. B. meist leicht ein präsystolisches Geräusch neben einem systolischen auch dort

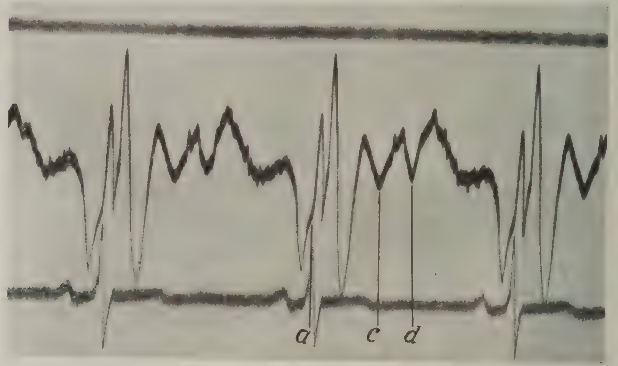



Abb. 1. Aorteninsuffizienz. Zwischen *c* und *d* die Schwingungen des 2. Tons in ein diastolisches Geräusch fortgesetzt. Hohe Anspannungswelle bei *a*.

noch nachzuweisen, wo die Analyse durch das Ohr allein versagt. Noch einfacher gelingt das natürlich bei den unkombinierten Vitien (vgl. Abb. 1 einer Aorteninsuffizienz). Allerdings möchten wir die Vorzüge der graphischen Aufzeichnung in der Diagnostik der Herzfehler auf dieses zeitliche Moment begrenzen. Denn was die Empfindlichkeit gegenüber Schalleindrücken überhaupt und die Wiedergabe des Klangcharakters angeht, so bleibt wohl immer das menschliche Ohr jeder instrumentellen Einrichtung überlegen, wenigstens jeder Art mechanischer Registrierung. Die kardiographische Aufzeichnung der Herztöne wird jedenfalls nur dort einen klinischen Sinn haben, wo noch die Hauptzacken des Spitzenstoßes in der Kurve gut erkennbar sind. Rein technisch gelingt es ja häufig noch die Herztöne zu registrieren, wenn der Spitzenstoß bereits zu schwach geworden ist, um Einzelheiten zu zeigen.

Wie bereits in einer früheren Mitteilung ausgesprochen wurde[1]), konnten wir die wesentlichen Züge der von *Weitz* angegebenen Kardiogrammform nicht nur

[1]) *Regelsberger, H.*, Herzbeutelverwachsungen und Spitzenstoß. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **33**, **147**.

für die normalen Fälle, sondern auch für die Herzfehler bestätigen. Es soll daher im folgenden davon abgesehen werden, im einzelnen nochmals auf diese Frage einzugehen. Jeder, der sich über dieses Anwendungsgebiet zu orientieren wünscht, kann auf die Zusammenfassung der Weitzschen Untersuchungen aus der Feder des Autors selbst verwiesen werden[1]). Über die Deutung bestimmter Einzelheiten der Spitzenstoßkurve mag deshalb die Diskussion immerhin noch offen bleiben.

*Methodik.*

Was die Methodik betrifft, so hielten wir an der gummiüberzogenen Pelotte als Receptor fest. Ihr Durchmesser muß für die Spitzenstoßaufnahmen etwas größer als für die gewöhnliche Pulsregistrierung gewählt werden, mindestens so groß, daß ein sicherer Halt durch Auflage auf 2 benachbarten Rippen gewährleistet wird. Die Gummidicke und Spannung der Membran muß zum mindesten empirisch so gewählt werden, daß die Eigenschwingungen des Systems gegenüber allen wieder zu gebenden Kurvenschwankungen verschwinden. Diese Bedingung dürfte für die klinische Praxis hinreichend erfüllt sein, wenn die Herztonschwingungen an einem normalen Fall aufgenommen in der natürlichen Frequenz von etwa 50 Schwingungen in der Sekunde erscheinen.

Ein derart summarisches Vorgehen, wie eben angedeutet, kann allerdings nur für die mehr qualitativen Bedürfnisse der Klinik genügen, aber nicht mehr für rein wissenschaftliche Zwecke, wo oft aus Einzelheiten des Kurvenbildes weittragende Schlüsse gezogen werden. Ein Meinungsstreit zwischen zwei mit anderer Apparatur arbeitenden Beobachtern hat daher nur dann einen Sinn, wenn die genauen Konstanten der beiderseitigen Apparate auf Grund der Frankschen Gleichungen mitgeteilt werden. Wir haben uns von der Wichtigkeit dieser Forderung wiederholt selbst zu unserem Schaden überzeugen müssen und wir glauben daher der Sache zu dienen, wenn wir die Auswahl in den weiter unten mitzuteilenden Kurven gerade mit Rücksicht auf diese Fehlermöglichkeiten treffen.

Wir haben im Laufe der letzten Jahre hauptsächlich zwei verschiedene Modifikationen der Frankschen Sphygmograhphen zur Aufnahme von Spitzenstoßkurven benützt. Bei der ersten Art kam bei schmalem Segment (ca. 30°) ein Spiegelchen von etwa 1—2 mm Durchmesser, bei der zweiten Art ein winziger Spiegelsplitter von höchstens $^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ dieser Größe in Verwendung. Das Segment betrug im 2. Fall über 100°, während der Kapselradius (= 5 mm) mit dem ersten übereinstimmte. Trotz dieser Abweichungen wurden mit beiden Apparaten im wesentlichen übereinstimmende Kurvenbilder erzielt. Vor allem fand sich in den Normalkurven stets eine scharf abgegrenzte Anspannungswelle mit starkem Rückschlag vor dem Anstieg zur Aortenöffnungswelle. Da im übrigen die Konstanten der Lufttransmission nicht verändert worden waren, dürfen wir schließen, daß die Verschiedenheiten der Form und der Trägheitsmomente wenigstens in den hier angedeuteten Grenzen keine wesentliche Rolle spielen. Nun zeigte sich aber, daß nach längerem Gebrauch der Kapseln die Verzeichnung der Herztöne nachließ, während die Größe der Ausschläge — mit anderen Worten die (Druck-) Empfindlichkeit zugenommen hatte. Die Verzeichnung der Anspannungswelle war dabei noch immer deutlich oder eher noch deutlicher geworden. Das Umgekehrte haben wir häufig nach dem Neubeziehen der Kapseln — besonders bei Verwendung einer sehr dünnen Gummisorte — beobachtet: Die Ausschläge wurden klein, die Verzeichnung der Herztöne dagegen sehr subtil. Entsprechend reduzierte sich die Anspannungswelle stark oder verschwand ganz in dem aufsteigenden Teil der Aortenöffnungs- resp. der zweiten Welle der Austreibungszeit. Die Kurven glichen also jenen, die *Weitz* beim vergrößerten Herzen, *Eggers* bei dem der Brustwand anliegenden Herzen als

[1]) *Weitz, W.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923.

Typus beschreibt. Es besteht kein Zweifel, daß hier (bei frisch ausgespannter Membran) die Spannung zu groß und daß sie nach längerem Gebrauch zu gering geworden war. Tatsächlich hatte sich meist nach einiger Zeit des Gebrauches ein Optimum der Spannung eingestellt, bei welchem sowohl Herztöne wie Anspannungswelle gleich gut verzeichnet wurden. Das Gesagte ergibt sich ohne weiteres aus der Theorie, da die Schwingungszahl mit wachsender Empfindlichkeit sehr schnell abnimmt (im quadratischen Verhältnis derselben), und da andererseits Empfindlichkeit (= Ausschlagsgröße auf einen bestimmten Druck) der Spannung umgekehrt proportional ist[1]). Unter zu starker Spannung leidet die Güte des Instrumentes wie sich aus Formel St 339 Nr. 54 der „Dynamik"[2]) ergibt, und es darf also die an sich erwünschte Erhöhung der Schwingungszahl nicht auf diesem Wege erstrebt werden, wie das oben im Falle der frisch bespannten Membran offenbar der Fall war. Da bei gleicher Spannung der dünnere Gummi höhere Empfindlichkeit erreichen läßt (vgl. Statik-Tabelle[3]) Nr. 4, S. 508), so liegt hier eine andere Möglichkeit zur Steigerung der „Güte". Allerdings wird dabei die von *Frank* geforderte Normalspannung von 7% leicht überschritten, und es dürfte zweckmäßig sein, die Spannung nach einer der von *Frank* empfohlenen Methoden experimentell zu bestimmen. Das Maximum der Güte des Instruments aus der Theorie zu berechnen, dürfte für die Praxis nicht in Frage kommen. Wenn einmal völlige Einigung über die wahre Form des Kurvenbildes herrscht, wird auch hier die Prüfung am Normalfall zur Beurteilung der Güte des verwendeten Instruments genügen.

Im ganzen muß gesagt werden, daß die eben erwähnten Fehlerquellen von größerem Einfluß sind als sogar geringe Undichtigkeiten im System, mögen diese unfreiwillig oder freiwillig — etwa durch teilweises Offenlassen einer seitlichen Kommunikation mit der Außenluft — hervorgerufen sein. Man kann auf diese Weise, wie die Betrachtungen *Franks*[4]) zeigen, ein dem Kriesschen Tachographen ganz ähnliches Bild erhalten. Das braucht jedoch nicht immer der Fall zu sein, wie wir selbst gelegentlich der folgenden Untersuchungen werden zeigen können. Wahrscheinlich wird durch die Bewegung der Luftmasse im Schlauch eine Art Dämpfung der Bewegungen ausgeübt, „ähnlich wie beim Ausströmen einer Flüssigkeit aus einem Windkessel" (St. 306, *O. Frank* l. c.). Aus den Frankschen Bewegungsgleichungen des Tachographen folgt, daß rasche Änderungen der Stromgeschwindigkeit, also hier des Druckablaufs nicht mehr getreu aufgeschrieben werden, sondern daß dann die registrierten Kurven der nicht differenzierten Kurve gleichen. Es folgt daraus, daß *Weitz* jedenfalls keinen größeren Fehler beging, wenn er bei seinen Aufnahmen eine geringe seitliche Luftöffnung bestehen ließ. Wir haben meist bei geschlossenem System gearbeitet und gleiche Kurvenbilder erhalten. Die Ansicht *Eggers*[5]), daß durch Zwischenlagerung von Lunge die eigentliche Druckkurve tachographisch verzerrt würde, ist nicht überzeugend. Denn durch Zwischenschaltung eines weiteren lufthaltigen neuen Systems wird doch vor allem die wirksame Masse und damit die Schwingungsdauer des alten Systems vergrößert. Es wäre also dasselbe, wie wenn wir ein scheinbar trägeres Instrument angewendet hätten. Das würde aber gerade die Bedingungen für die Aufschrift eines Tachogramms verschlechtern.

Wenn tatsächlich der einfache systolische Anstieg, den das wandständige Herz nach *Eggers* zeigt, den Normaltypus des Kardiogramms darstellt, so müßte

[1]) *Frank, O.*, Theorie des Kolbenmanometers. Zeitschr. f. Biol. 1904, **45**.

[2]) *Frank, O.*, Dynamik der Membranmanometer. Zeitschr. f. Biol. 1908, **50**.

[3]) *Frank, O.*, Statik der Membranmanometer. Zeitschr. f. Biol. 1906, **48**.

[4]) *Frank, O.*, Konstruktion und Theorie eines neuen Tachographen. Zeitschr. f. Biol. 1908, **50**.

[5]) *Eggers*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **147**.

man daraus durch einfachen Luftzutritt zum System die Weitzsche Modifikation erhalten müssen. Merkwürdigerweise hat *Eggers* diese Probe auf seine Theorie gar nicht versucht, sondern hat das (angebliche) Tachogramm durch einen zweiten Hilfsapparat aufzeichnen lassen (ein großes Phonendoskop), wodurch die Übersichtlichkeit und leichte Beurteilung der Kurven erschwert wird[1]).

## *Besondere Typen des Kardiogramms.*

Wo es sich nicht um die Morphologie und Genese einzelner Zacken des Kardiogramms handelt, kann von der oben erwähnten subtileren Prüfung der Apparatur abgesehen werden. Für manche klinische Bedürfnisse ist es sogar von besonderem Vorteil, die Empfindlichkeit oder die Eigenfrequenz der Apparatur einzuschränken, wie an Hand der Einzelfälle gezeigt werden soll. Auch die Verwertung der Geräuschaufzeichnung ist wenigstens in der erwähnten zeitlichen Beziehung nicht an die maximale Leistungsfähigkeit der Sphygmographenkapseln gebunden. Für die Beantwortung der folgenden klinisch bedeutsamen Fragen dürfte ebenfalls eine Beschränkung auf die grob schematischen Linienzüge der Spitzenstoßkurve ausreichen:

1. Wie verändert sich Form der Spitzenstoßkurve in der Umgebung des maximalen Ausschlags? 2. Wie gestaltet sich die Kurve, wenn der Spitzenstoß nicht durch den linken sondern durch den rechten Ventrikel gebildet wird?

Was zunächst die erste Frage betrifft, so ist von verschiedenen Seiten behauptet worden, daß sich (besonders bei jugendlichen Individuen) auch schon im normalen Fall neben der Vorwölbung des normalen Spitzenstoßes gelegentlich eine Einziehung findet, oder auch daß eine Vorwölbung bei horizontaler Lage des Körpers in eine Einziehung beim Aufstehen des Patienten übergehen könne. Einen sicheren Fall dieser Art haben wir bisher selbst noch nicht beobachtet, vielleicht aus rein technischen Gründen, weil die von uns verwandte große Petotte aus zwei entgegengesetzten Bewegungen die Hauptbewegung als Resultante ziehen muß. Es soll im Zusammenhang mit der Diagnose der Herzbeutelverwachsungen weiter unten nochmals darauf eingegangen werden.

Im allgemeinen läßt sich über die Veränderungen der Spitzenstoßkurve in der weiteren Umgebung der Herzspitze sagen, daß diese je weiter nach der Basis zu in die Druckkurve der großen Gefäße übergeht. Und zwar nimmt sie schon im 3. IKR, vollends aber im 2. Interkostalraum mehr oder weniger den Charakter der bekannten Aortendruckkurve an; besonders dann, wenn sich klinisch resp. röntgenologisch eine

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Wie wir uns überzeugten, ist das geforderte Experiment inzwischen von *A. Weber* angestellt worden (*A. Weber*, Die Elektrokardiographie und andere graphische Methoden in der Kreislaufdiagnostik, S. 58. J. Springer, 1926). Leider konnte auf die interessanten Ausführungen des Autors, welche uns erst nach Drucklegung dieser Arbeit bekannt wurden, nicht mehr eingegangen werden.

Erweiterung des Aortenbogens und verstärkte Pulsation derselben nachweisen ließ. (Abb. 2.) Es wäre jedenfalls von Wichtigkeit zu untersuchen, wie weit sich schon auf die Angaben des Kardiogramms allein eine Diagnose bestimmter Erkrankungen der großen Herzgefäße stellen ließe, etwa bei der Lues, der Arteriosklerose und dem Aneurisma. Technische Voraussetzung zur Erzielung guter Kurven über den Klappenpunkten ist ein Verzicht auf hohe Eigenfrequenz zugunsten größerer Ausschläge also zugunsten erhöhter Druckempfindlichkeit.




Abb. 2. Aortenlues. Fortgeleitete Aortendruckkurve über dem 2. IKR rechts aufgenommen.

Die Frage nach der Spitzenstoßkurve des rechten Ventrikels ist wohl zuerst von *Mackenzie*[1]) ausführlicher erörtert worden. Auf Grund seiner mit dem Tintensphygmographen aufgenommenen Kurven schreibt er dem rechten Ventrikel ein dem linken entgegengesetztes Bild zu, d. h. eine systolische Einziehung an Stelle der Vorwölbung des normalen Spitzenstoßes. Er scheint übrigens die Diskussion über diese Frage noch nicht für geschlossen zu halten und redet jedenfalls weiteren Versuchen das Wort. Eine Nachprüfung dieser Befunde Mackenzies mit dem Frankschen Sphygmographen schien um so lohnender als die alten Aufnahmeapparate infolge ihrer Trägheit zum Teil sogar hinter dem Tastbefund zurückbleiben und z. B. ein ausgedehntes systolisches Plateau dort verzeichnen, wo der tastende Finger deutlich nur ein kurzes Vorschnellen der Herzspitze (die Aortenöffnungswelle) wahrnimmt.

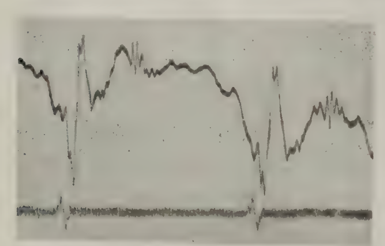


Abb. 3. Offener Ductus Botalli. Anspannungswelle besonders in der 2. Systole gut verzeichnet, ebenso die Schwingungen des 1. Herztones (darauffolgendes kleines Zäckchen) und der Abfall nach der Aortenöffnungswelle. Schwingungen des 2. Herztones sehr deutlich; davor und danach kleine Zacken eines systolischen resp. diastolischen, schwachen Geräusches.

Es ist nun allerdings klinisch nicht immer leicht zu entscheiden, wann der Spitzenstoß durch den rechten Ventrikel gebildet wird. *Romberg*[2]) betont als wichtigstes Zeichen die diffuse Pulsation der ganzen linken Herzgegend. Am sichersten jedenfalls wird man das Phänomen bei den stets mit einer Hypertrophie des rechten Herzens einhergehenden angeborenen Vitien erwarten dürfen. Unsere Beob-

[1]) *Mackenzie*, Lehrb. d. Herzkrankh. 1923, S. 126.
[2]) *Romberg*, Lehrb. d. Herzkrankh. 1921, S. 24.

achtungen, die sich allerdings noch über kein sehr großes Material erstrecken, haben sogar in einem Fall von Pulmanalstenose bei Dextrokardie mit starker Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels gezeigt, daß die Normalform der getrennten Anspannungs- und Aortenöffnungswelle im wesentlichen erhalten bleibt. Desgleichen läßt auch der unter Nr. 3 wiedergegebene Fall eines offenen Ductus Botalli deutlich die wesentlichen Merkmale des Weitzschen Kurventyps erkennen. In einem weiteren Fall von angeborenem Vitium fand sich zwar in der Tat eine deutliche (mit dem Finger nicht tastbare) Einziehung des Spitzenstoßes in der Systole, aber gleichzeitig verriet auch eine muldenförmige den ganzen Spitzenstoßbereich des Thorax umfassende Einziehung des Brustkorbs an dieser Stelle, daß es hier früher zu Verwachsungen des Perikards mit der Brustwand gekommen sein mußte. (Abb. 4). Damit scheidet dieser Fall aber für die vorliegende Betrachtung aus. Auch bei den erworbenen Vitien haben wir bisher auch bei starker Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens keine Umkehrung des Spitzenstoßes beobachten können. Nach unseren bisherigen Befunden erscheint es zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß es ein besonderes und typisches Kardiogramm des rechten Ventrikels nicht gibt, daß dieses vielmehr in allen wesentlichen Punkten mit dem des linken Herzens übereinstimmt.

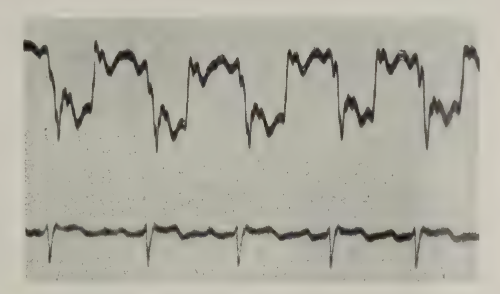


Abb. 4. Angeborenes Vitium. Inverser Spitzenstoß durch Herzbeutelverwachsung bedingt.

*Reizleitungsstörungen.*

Die geringste Anwendung hat bisher die Spitzenstoßkurve in der Diagnostik der Herzunregelmäßigkeiten gefunden. Bei ihrer Kompliziertheit schien sie von vornherein hinter der übersichtlicheren Venenpulschreibung und dem Elektrokardiogramm zurückzustehen. Und das mag auch bei Belassung der vollen Kapselempfindlichkeit in der Tat zutreffen. Das Bild ändert sich indessen sofort nach mehr oder weniger starker Abdämpfung der langsamen Schwingungen durch einfachen Luftzutritt und gleichzeitiger Entspannung der Membran, die dabei mehr aperiodische Eigenschaften annimmt. Man begibt sich damit natürlich des Vorteils der gleichzeitigen Herztonschreibung, tauscht aber dafür eine wesentliche Vereinfachung des Kurvenbildes ein, die an Übersichtlichkeit dem Elektrokardiogramm nicht nachsteht. In dieser Weise wurde das unter Nr. 5 mitgeteilte Bild gewonnen, in welchem nur mehr die Vorhofs- und Ventrikelaktion als einfacher Kurven-

zug übriggeblieben ist. Die Vorhofsregistrierung war hier um so wichtiger, als die p-Zacke im Elektrokardiogramm nicht zum Ausdruck kam, und auch im Venenpuls die Vorhofswelle durch die starke arterielle Pulsation überlagert war. Daß es sich tatsächlich um Vorhofswellen im Spitzenstoß handelt, zeigt einmal der Vergleich mit der hier nicht wiedergegebenen ungedämpften Spitzenstoßkurve und außerdem der gleiche zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Vorhofszacken, während der Ventrikelkomplex in immer längerwerdenden Abständen folgt. Es ist das typische Bild der *Wenckebachschen Periode* als Ausdruck einer partiellen Reizleitungsstörung des *Hiß*schen Bündels. Sehr auffallend ist das Kleinerwerden der sich folgenden Vorhofsschläge, das — soweit uns bekannt ist — bei dieser Art der Herzarhythmie mit keiner der früheren Methoden gefunden worden ist. Wir haben ähnliches, wenn auch nicht in gleich eindrucksvoller Weise, noch in anderen Fällen

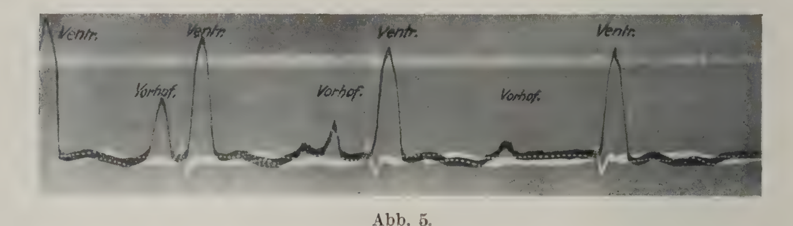



Abb. 5.

von partieller Reizleitungsstörung beobachtet. Gleichzeitig sehen wir uns damit allerdings vor erhebliche Erklärungsschwierigkeiten gestellt. Sollte vielleicht zum mindesten in einigen Fällen von partiellem Herzblock neben der geschwächten Leitfähigkeit des Bündels auch noch der Zustand der Vorhofsmuskulatur eine Rolle spielen? Man wird zunächst an eine Kontraktilitätsstörung der Vorhofsmuskulatur denken müssen bei im übrigen erhaltener Reizbarkeit. — Jedenfalls zeigt dieses Ergebnis, daß die Spitzenstoßkurve des menschlichen Herzens auch in der Klinik der Reizleitungsstörungen der Untersuchung mit anderen graphischen Methoden nicht nur nicht nachsteht, sondern diesen gelegentlich sogar überlegen ist.

### *Extrasystolen und Spitzenstoßkurve.*

Eine extrasystolische Veränderung der Spitzenstoßkurve kann man schon bei der Durchsicht der mit älteren Vorrichtungen aufgenommenen Kurven bemerken. Größere Beachtung ist jedoch dieser Erscheinung nicht geschenkt worden. Es bestand auch kein Grund dazu, da das Elektrokardiogramm wesentlich eindrucksvollere Bilder lieferte. Bekanntlich zeigen nur die vom Ventrikel ausgehenden Extrasystolen eine Verzerrung im Ekg., während die vorzeitigen Zusammenziehungen

des Vorhofs zwar die Vorhofszacke selbst, aber nicht den Ventrikelkomplex verändern. Merkwürdigerweise findet sich nun im Spitzenstoß ein ganz ähnliches Verhalten wieder: Es findet sich eine völlig gleichartige Wiederholung des normalen oder besser gesagt vorhergehenden Kurventyps nur im Kardiogramm der Vorhofsextrasystolen, während der Spitzenstoß der ventrikulären Extrasystolen stets mehr oder weniger, oft sogar bis zur Unkenntlichkeit des gewohnten Bildes verzerrt ist.

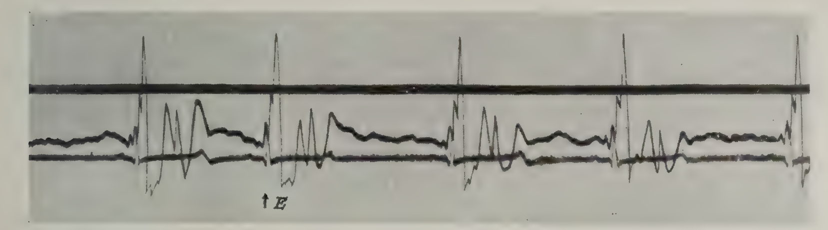



Abb. 6.

Abb. 6 illustriert das Gesagte für eine allerdings nur sehr wenig verfrüht einsetzende Extrasystole des Vorhofs, Abb. 7 dasselbe für eine solche des Ventrikels. In beiden Fällen weichen übrigens auch schon die regulären Schläge von der Grundform ab. Aber es wäre voreilig, hieraus auf eine *im ganzen* krankhaft veränderte mechanische Aktion zu schließen, denn weder im ersten noch im letzten Fall entsprechen die aufgenommenen Kurven den eingangs gestellten For-

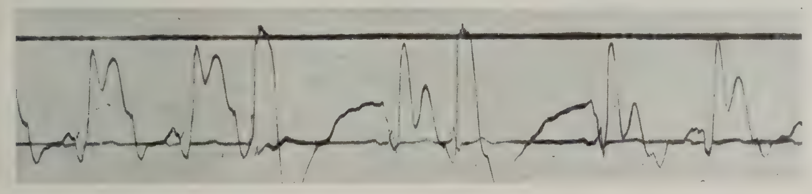


Abb. 7.

derungen an höchste „Güte". Trotz großer Ausschläge sind sie arm an Einzelheiten. Im besonderen kommen die Schwingungen der Herztöne nicht zur Wiedergabe. Bei ausreichender Empfindlichkeit ist die Eigenfrequenz der Membran — das Auflösungsvermögen nach einem anderen Ausdruck *Franks* — zu gering, was aber dem relativen Wert der Kurven keinen Eintrag tut. A priori wird man annehmen, daß derartig hochgradige Abweichungen der Extrasystolen und damit der mechanischen Tätigkeit des Herzens, auch für den Patienten größeren Nachteil, zum mindesten unangenehmere Sensationen mit sich bringen müssen, als Extrasystolen, welche im wesentlichen das Normalbild festhalten. Es würde das auf die Frage führen, ob der Patient mehr die Abweichungen im Erregungszustand, mit anderen Worten also

das pathologische Elektrokardiogramm empfindet oder die mechanische Aktion resp. die Änderungen in der Blutfüllung, wenn wir zunächst einmal von den Unannehmlichkeiten absehen, welche die Vorzeitigkeit an sich schon hervorbringt. Im allgemeinen scheint man geneigt zu sein, die Vorhofsextrasystolen gegenüber den ventrikulären für die harmlosere Variante zu halten und sie besonders häufig dem cor nervosum zuzurechnen. Unsere eigenen Beobachtungen besagen, daß die starken Verzerrungen bisher nur in Fällen schwererer organischer Herzaffektionen zu finden waren. Dagegen fehlt noch der Beweis für die Umkehrung des Satzes, daß die geringfügigen Abweichungen vom Normaltyp und somit auch das unveränderte Kardiogramm der Vorhofsextrasystolen eine ernstere Herzstörung ausschlössen.

### *Das Kardiogramm bei Herzbeutelverwachsungen.*

Die eigentliche Domäne der Spitzenstoßkurve sind u. E. die Herzbeutelverwachsungen. Als pathognomonisch gilt hier die Einziehung des Spitzenstoßes. Wir haben bereits in einer früheren Publikation[1]) die Auffassung *Brauers* bestätigen können, daß diesem Zeichen keine untrügliche diagnostische Bedeutung zukommt, zum mindesten nicht bei der totalen schwieligen Obliteration beider Herzbeutelblätter. Das Vorhandensein einer diastolischen Vorwölbung, welche zwar meist aber nicht immer mit der systolischen Einziehung vergesellschaftet ist, besagt hier mehr (Abb. 8). Ebendiese Unabhängigkeit der diastolischen Vorwölbung von der systolischen Einziehung beweist, daß beide aus verschiedenen Ursachen entstehen müssen. Nur die systolische Einziehung der Brustwand entspricht äußeren Verwachsungen des Herzbeutels mit der Pleura costalis, die diastolische Vorwölbung dagegen kommt durch innere muskuläre Ursachen des Herzens zustande. Die Annahme einer aktiven Diastole — welche gelegentlich gemacht wurde — erscheint unnötig und schon deshalb bedenklich, weil sie einen physiologisch sehr strittigen Punkt erneut in die Debatte zieht. Aus unseren Kurven ergibt sich eine Erklärung, die den besonderen patho-physiologischen Verhältnissen in einfacherer Weise Rechnung trägt. Die diasto-

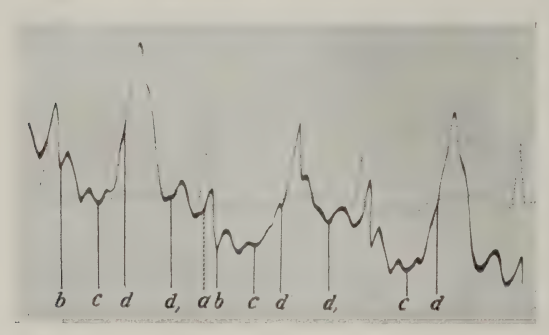



Abb. 8. Isolierte Obliteration des Herzbeutels. Bei *d'* Beginn der Vorhofsaktion, davor hohe Welle der Anfüllungszeit angehörend.

[1]) *Regelsberger* l. c.

lische Vorwölbung besteht nämlich, wie man an guten Spitzenstoßkurven zeigen kann, in der Überhöhung einer auch schon in der normalen Diastole vorhandenen Welle in der Anfüllungszeit. Diese Anfüllungswelle kommt dadurch zustande, daß mit Öffnung der Vorhofsklappen das in den Ventrikel einschießende Blut das Herz an die Brustwand drückt. Ist diese Welle vergrößert, so müssen wir schließen, daß das Blut unter größerer Beschleunigung in den Ventrikel strömt, also vor den Atrioventrikularklappen unter erhöhtem (venösen) Druck gestanden hat. Und das ist in der Tat der Fall. Das klinische Bild der totalen Perikardobliteration ist gekennzeichnet durch das Mißverhältnis starker Stauungserscheinungen in der Peripherie zu einem relativ kleinen Herzen, welches infolge der schwieligen Umklammerung nicht fähig ist, sich zu dilatieren. Die Stauung macht somit gewissermaßen vor den Toren des Herzens Halt. Wir sprechen mit *Volhard* von der sog. *Einflußstauung*. *Volhard* weist auf den stets erhöhten Venendruck hin, den wir auch in unseren Fällen zuweilen bis um das 6 fache gesteigert fanden. Es ist also einleuchtend, daß der Blutstrom, der vor Öffnung der Vorhofsklappen eine höhere potentielle Energie in sich schloß, nach Öffnung der Klappen auch größere kinetische Wirkungen hervorbringt als in der Norm. Die erhöhte Anfüllungswelle wäre also — so aufgefaßt — nichts anderes als der selbstverständliche graphische Ausdruck der besonderen physiologischen Bedingungen eben der Volhardschen Einflußstauung.

Allerdings würden diese Betrachtungen zunächst nur für den rechten Ventrikel gelten, da wir ja mit den üblichen Methoden der Venendruckbestimmung (nach *Moritz-Tabora*) den Druck an der Einmündungsstelle der großen Hohlvene in den rechten Vorhof messen. Die Überlegungen bezüglich der Spitzenstoßkurve gelten dagegen zunächst nur für den linken Ventrikel. Um beides miteinander in Einklang zu bringen, müßte gezeigt werden, daß

1. auch das Kardiogramm des rechten Ventrikels mit dem des linken übereinstimmt, oder daß zum mindestens das Kardiogramm des normalen wie des kranken Herzens sich aus der Aktion beider Ventrikel zusammensetzt.

2. Daß der Druck in der Vena pulmonalis ebenso wie in der großen Hohlvene erhöht ist.

Die zweite Forderung läßt sich zwar aus dem klinischen Befund, d. h. der Stauungslunge, Akzentuation des 2. Pulmonaltons mit einiger Wahrscheinlichkeit bejahen, aber nicht messend verfolgen. Dagegen ist die erste Forderung dadurch erfüllt, daß, wie anfangs gezeigt wurde, das Kardiogramm des rechten Ventrikels zum mindesten in den wesentlichen Teilen mit dem des linken übereinstimmt.

Auf Grund eines reichen Kurvenmaterials von normalen und pathologischen Herzen können wir sagen, daß eine isolierte Überhöhung der

Anfüllungswelle nur in Fällen von Herzbeutelverwachsungen angetroffen wird. Ein gelegentlich stärkeres Hervortreten des Kurventeils, welcher der zweiten isometrischen Periode angehört, ist dagegen keine Seltenheit. Auch in Kurven von Herzbeutelverwachsungen haben wir hier öfter eine hohe Zacke beobachtet, welche sich zur eigentlichen Anfüllungswelle hinzuaddieren kann. Die Erscheinung dürfte hauptsächlich bedingt sein durch das Zurückschnellen der Brustwand nach erfolgter Einziehung in der Systole. An guten Aufnahmen läßt sich diese Welle der isometrischen Zeit stets von der erwähnten Hauptwelle in der Anfüllungszeit abtrennen. Wenn man sich allein auf den Tastbefund verläßt, kann dieses Zurückschnellen in der zweiten isometrischen Zeit allerdings als diastolische Vorwölbung imponieren.

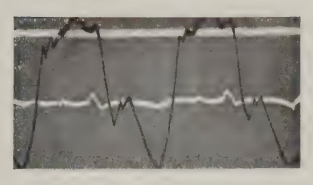


Abb. 9.

Wenn unsere Anschauung über das Zustandekommen der überhöhten Anfüllungswelle richtig ist, so wird man auf Grund der Spitzenstoßkurve die Differentialdiagnose zwischen vorwiegender concretio pericardii resp. accretio stellen können, was insofern von klinischer Bedeutung wäre, als eine Scheidung dieser meist enggekoppelten Erkrankungen auf anderem Wege kaum gelingt. Der entscheidende Beweis kann nur durch den Vergleich des klinischen Befundes mit der Autopsie erbracht werden, wie wir dies in einer früheren Veröffentlichung (l. c.) gezeigt haben.

Abb. 10.

Bei äußerer Adhäsion oder damit kombinierter Synechie des Herzbeutels weisen die Kurven als gemeinsames Merkmal eine systolische Einziehung auf. Der systolische Abstieg erfolgt dabei nicht wie im normalen Kardiogramm erst nach der Aortenöffnungswelle, sondern sofort zu Beginn der Systole, und zwar derart, daß eine meist vorhandene Anspannungswelle bereits in die absteigende Bewegung mit hereingerissen wird und nur als kleines Zäckchen angedeutet erscheint (vgl. Abb. 4). Die Aortenöffnungswelle wird erst auf dem Grund der durch das Einsinken der Brustwand geschaffenen Kurvenvertiefung sichtbar (Abb. 4, 8, 10). Die Kurve erhebt sich dann sofort mit Beginn der Diastole und bildet in dieser Herzphase ein mehr oder weniger glattes Plateau, das meist erst durch die nächste Einziehung unterbrochen wird. Das diastolische Plateau scheint gleichsam die Nullinie der Kurve zu bilden, während das normale Kardiogramm sich etwa um eine in Höhe der zweiten Tonschwingungen gezogenen Linie bewegt, welche von der Aortenöffnungswelle ungefähr um ebensoviel nach oben überragt wird, als sie von der darauffolgenden Senkung unterschritten wird.

Abb. 8 ist ein durch Obduktion bestätigter Fall von schwieliger concretio und accretio pericardii[1]). Die Isolierung der Anfüllungswelle gelang erst in einer an Details reicheren späteren Aufnahme und zeigte dann im wesentlichen Übereinstimmung mit Abb. 9, welche von einem klinisch sicheren Fall von Pseudolebercirrhose und totaler Synechie stammte. Was die systolische Einziehung der Kurve Abb. 10 betrifft, so wird man unschwer die Ähnlichkeit mit Abb. 4 u. 9 erkennen. Abb. 10 stammt von einem Patienten mit linksseitiger nodös-cirrhotischer Phthise mit röntgenologisch verdächtigen Auflagerungen auf der Herzkontur und Verziehung des Herzens nach der linken Seite.

### *Der Herzalternans im Spitzenstoß*[2]).

Der Pulsus alternans zerfällt in zwei streng zu unterscheidende Formen, je nachdem sich die einander abwechselnden großen und kleinen Pulsschläge in absolut gleichen (oder eher etwas verspäteten) Intervallen folgen oder ob die kleinen Schläge sogar früher auftreten als der zu erwartende Normalschlag. Nur im ersten Fall haben wir es mit einem echten Alternans zu tun, der durch ein ähnliches Alternieren an sich immer streng rechtzeitig erfolgender Herzevolutionen hervorgerufen wird.

Die zweite Form des alternierenden Pulses hat dagegen mit einer regelmäßigen Schlagfolge des Herzens nichts zu tun, beruht vielmehr auf einer Extrasystolie, die jeden zweiten Schlag betrifft, also auf einem Herzbigeminus.

Im folgenden haben wir es lediglich mit der ersten Form, dem echten Pulsus alternans, besser gesagt, dem Herzalternans, zu tun. Über die Deutung dieser Herzstörung herrscht insofern Uneinigkeit, als *Wenckebach* die bisher geltende und ursprünglich von ihm selbst vertretene Entstehungsweise aus Contractilitätsstörungen des Herzmuskels durch die Entstehung aus peripheren Ursachen ersetzt hat. Der Contractilitätstheorie hat vor allem *H. E. Hering* durch ausgedehnte Tierexperimente großen Nachdruck verliehen. Insbesondere konnte er zeigen, daß es sich bei den kleinen Kontraktionen um eine partielle Systolie, oft sogar entgegengesetzte Tätigkeit einzelner Herzpartien handle. Es stimmt somit der Versuch am Warmblüterherzen mit den Kaltblüterversuchen überein (*W. Trendelenburg*). Nur am menschlichen Herzen scheinen bisher Beobachtungen zu fehlen, die in gleiche Richtung weisen.

Wir glauben daher, daß die folgenden Beispiele von Alternans am menschlichen Herzen hier eine Lücke ausfüllen können.

---

[1]) *Regelsberger*, l. c.

[2]) Ausführliche Literatur über Herzalternans vgl. *J. Kich:* Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. **19**. 1921.

*Krankengeschichte.*

Babette Fl. Aufnahme 17. VII. 1925 wegen Schwellung des Gesichts, Anfällen von Atemnot und Depressionsgefühl auf der Brust, Nasenbluten und heftigen Kopfschmerzen. Diagnose: chronische Glomerulonephritis, Nierenherz. Befund zur Zeit der Aufnahme des Kardiogramms: Rechtsseitiger pleuritischer Erguß bis in Schulterblatthöhe. Links hinten unten pleuritische Schwarte in Handbreithöhe. Spitzenstoß im 5. I.K. R. 1 Querfinger außerhalb der Mammillarlinie, zeigt diastolischen Anschlag, stark hebend. Nach rechts absolute und relative Dämpfung nicht verbreitert. Herztöne rein, dreiteiliger Rhythmus (an Galopprhythmus erinnernd, vgl. unten), Blutdruck 200/145 nach R. R. Pulsfrequenz zur Zeit der Untersuchung ca. 130, stark wechselnd, aber in sich gleichmäßig, Leber leicht vergrößert, Milzdämpfung desgleichen. Röntgenologisch: Stauungslunge, Herzgrenzen unscharf. Hypertrophie und Dilatation nach links. Im Urin Eiweiß +, vereinzelte rote und weiße Blutkörperchen, granulierte Zylinder. Blutbild: 3,2 Mill. rote Blk., 52% Hb. Im weiteren Verlauf: Anfälle von (cerebralem?) Asthma, Epistaxis und Kopfschmerzen, Herzklopfen und Atemnot.

Die Kurve zeigt zunächst einen von der Normalkurve völlig abweichenden inversen Typ. (Abb. 11.) Der systolische Abfall und diastolische Anstieg nebst Plateau verhält sich ganz analog der oben gegebenen Beschreibung. Es muß sich um eine Perikardverwachsung gehandelt haben, obwohl diese Diagnose zur Zeit des Klinikaufenthalts der Patientin nicht gestellt worden war. Vor allem aber zeigt sich ein absolut regelmäßiges Alternieren von Geräuschschwingungen, welche der Lage nach der Zeit des 2. Herztons angehören müssen und einer Zacke, welche mit jedem zweiten Schlag an die Stelle dieses Geräusches tritt. Auch im normalen Kardiogramm pflegt mit den II. Herztonzacken und etwas darüber hinaus die Spitzenstoßkurve ein wenig nach oben auszubiegen und eine Zacke zu bilden, die mit großer Wahrscheinlichkeit der Dikrotie im Karotispuls gleichzusetzen ist. Über die Entstehungsweise dieser Dikrotie sind nun die Meinungen geteilt. Nach *v. Kries* handelt es sich lediglich um ein peripheres Reflexphänomen der Pulswelle, andere Autoren sprechen von einem Rückprall der Blutsäule an den eben geschlossenen und elastisch sich spannenden Aortenklappen. (*Hoorweg* u. a.). Es kommt also für die Lösung unseres Problems alles darauf an, welcher Erklärung man den Vorzug gibt. Folgen wir der *v. Kries*schen Auffassung über die periphere Entstehung der Dikrotie, so haben wir folgerichtig auch das Alternieren der dikroten Zacke im Spitzenstoß als Rückwirkung eines peripheren Vorgangs anzusehen. Das würde zur Wenckebachschen Anschauung über die periphere Ent-

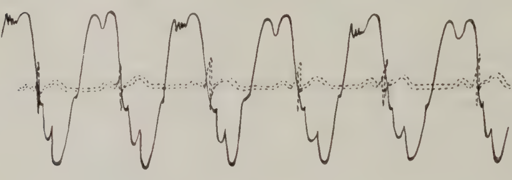


Abb. 11.

stehungsweise des Alternans hinüberleiten. Aber die nähere Betrachtung stößt doch sofort auf erhebliche Schwierigkeiten. *Wenckebach* erklärt die wechselnde Größe der Systolen durch alternierend kleines und großes Füllungsvolumen, hervorgerufen durch abwechselnd höheren oder niedrigeren Druck in der Aorta. Man würde also auf Grund dieser Vorstellung zwar ohne weiteres das Alternieren der Carotiszacken verstehen, das wir hier bei der Venenpulsschreibung gefunden hatten, aber nicht das Zustandekommen eines alternierenden Geräusches in der Diastole. Höchstens wären Tonveränderungen systolischer Natur (etwa in Gestalt eines alternierend stärker oder schwächer werdenden ersten Herztons) zu erwarten. Daß es sich in unserem Beispiele in der Tat um ein diastolisches Geräusch oder wenigstens einen verstärkten zweiten Ton handelt, geht gerade daraus hervor, daß der normale Herzton nicht zur Aufzeichnung gelangt ist. Trotzdem war er sicherlich vorhanden, denn im Venenpuls fiel keine Carotiswelle aus. Es muß sich also um eine mangelhafte Schlußfähigkeit der Aortenklappen handeln, die mit einem normalen Schluß derselben abwechselt. Eben das Auftreten der oben als Dikrotie bezeichneten Zacke beweist uns diese zeitweise Schlußfähigkeit, wenigstens wenn wir uns an die oben angeführte zweite Erklärung halten, wonach diese Zacke durch den Rückprall des Blutes an den geschlossenen Klappen zu stande kommt. Natürlich kann es sich nur um eine funktionelle Insuffizienz handeln und nicht etwa um eine organische Klappenerkrankung. Bestärkt werden wir in unserer Auffassung durch einen in der Literatur mitgeteilten Fall von relativer alternierend auftretender Mitralinsuffizienz bedingt durch ein alternierendes Versagen der Papillarmuskeln[1]). Die Klappen wurden unter dem wachsenden Druck der Ventrikelsystole einfach nach dem Vorhof zu durchgedrückt und Blut konnte nach dort entweichen. An den Semilunarklappen liegen nun die Dinge allerdings weniger einfach, da bekanntlich keine Papillarmuskeln vorhanden sind; sie werden unter dem hydrostatischen Druck der auf ihnen lastenden Blutsäule mit ihren Rändern zusammengepreßt. Dafür kommt aber dem Muskelring in der Klappenperipherie eine gewisse Haltefunktion während der Systole zu, und es steht fest, daß dieser Muskelring in der Diastole später erschlafft als die übrige Herzmuskulatur. Es wird dadurch ein maximal fester Schluß der Semilunarklappen gerade im Moment des Klappenschlusses, also bei höchster Druckbelastung gewährleistet. [Vgl. *Romberg*, Lehrbuch der Herzkrankheiten, Aufl. 1922, St. 9[2]).] Die Beachtung dieser physiologischen Haltefunktion während des Klappenschlusses erlaubt mithin den Schluß, daß zum mindesten die Muskulatur in der Umgebung der Klappe entweder schon vorher erschlafft

---

[1]) *Galli* u. *H. E. Hornig*, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. **40**, 1909.

[2]) Ferner *Krehl*, Verh. d. sächs. Ges. d. Wissensch. **17**, 360.

war oder die diastolische Nachwirkung ihrer Anspannung abweichend von der Norm vorzeitig verloren hat, eine Vorstellung, die sich zwanglos den physiologischen Verhältnissen fügt. Der tiefere Grund der auffallenden Erscheinung kann wohl nur in einer *mangelhaften Contractilität des Herzmuskels* gesucht werden. Ob der ganze Herzmuskel davon betroffen ist oder nur einzelne Teile desselben — eben die Muskelrine der Semilunarklappen — kann an Hand dieses Falles nicht sicher entschieden werden.

Das Ergebnis der Kardiographie war im vorliegenden Fall insofern besonders bedeutungsvoll als der Herzalternans weder im Radialpuls noch im Elektrokardiogramm zur Geltung kam. Die Arhythmie selbst war für einen Galopprhythmus gehalten worden, offenbar weil die Schwingungen des zweiten Herztons bei jeder zweiten Herzevolution für das Ohr ebensowenig wahrnehmbar wie für den Sphygmographen registrierbar waren. Somit entstand ein dreiteiliger Rhythmus aus je zwei Herzevolutionen gebildet.

Noch ein 2. Fall ähnlicher Art kam zur Beobachtung (Abb. 12):

Wilhelm R., 16 Jahre alt. Zum erstenmal im Herbst 1917 schwerer Gelenkrheumatismus und Lungenentzündung angeblich ohne Komplikationen seitens des Herzens. Im November 1923 erneut Gelenkrheumatismus mit vorwiegend linksseitiger Bronchopneumonie.

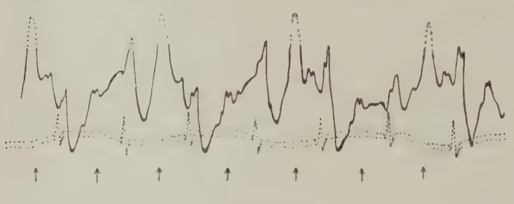


Abb. 12.

Zur Zeit der Aufnahme des Kardiogramms: absolute Herzdämpfung nach links in Schwartendämpfung der linken unteren Lunge übergehend. Spitzenstoß hebend, systolisch eingezogen im 5. I. K. R., 3 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie; auch links des Brustbeins besteht in einem handtellergroßen Bezirk deutlich sicht- und fühlbare Herzpulsation. Über allen Ostien sind systolische und diastolische Geräusche hörbar, über dem 5. Punkt etwas stärkeres diastolisches Geräusch. Pulsfrequenz sehr wechselnd, zeitweise unregelmäßig. Leber perkut. etwas vergrößert. Milz nicht tastbar. Urin enthält Spuren Alb., vereinzelt weiße Blutkörperchen und granulierte Zylinder.

Die Kurvenform nähert sich hier wieder mehr dem Normaltypus: Die Schwingungen des ersten Tons sind angedeutet. Die Anspannungswelle verschwindet dagegen in der Aortenöffnungswelle. Die Schwingungen des zweiten Tons sind leicht kenntlich; überhaupt ist die ganze Entspannungszeit als kleiner Absatz im diastolisch aufsteigenden Kurventeil sichtbar. Genau wie im vorhergehenden Beispiel werden nun mit jeder zweiten Herzevolution die Schwingungen des zweiten Herztons durch eine hohe Zacke ersetzt, die sich hier noch etwas in die Anfüllungszeit verfolgen läßt.

Bemerkenswerterweise war während der Untersuchung die Herzfrequenz nicht übermäßig erhöht (ca. 95) und der Blutdruck sogar

niedrig (ca. 90 nach R. R.). Weder eine Blutdruckerhöhung noch eine Frequenzsteigerung kann also hier für das Zustandekommen des Alternans verantwortlich gemacht werden, wie das die *Wenckebach*sche Theorie des Alternans verlangt. Der systolische Zackenkomplex der Kurve bleibt unverändert. Der Alternans betrifft im wesentlichen den Anfang der Diastole. Offenbar haben wir also hier ein vollständiges Analogon zum partiellen Alternans des Warmblüterherzens (*H. E. Hering*).

Es ist wiederholt der Einwand gemacht worden, daß man dem Herzalternans häufiger bei muskulären Insuffizienzen begegnen müsse, wenn er tatsächlich auf einer Contractilitätsstörung des Herzmuskels beruhe. Unsere Untersuchungen geben darauf insofern eine Antwort, als die beobachtete Erscheinung jedesmal sehr vorübergehender Natur war. Im ersten Fall war der Alternans bereits bei einer Nachuntersuchung am Nachmittag nicht mehr nachweisbar, im zweiten änderte sich das Kurvenbild noch innerhalb der letzten Minuten der Untersuchung. Es wäre also sehr wohl möglich, daß der Alternans in vielen, vielleicht sogar den meisten Fällen der Feststellung entgeht, wofern man nicht besondere Hilfsmittel, in erster Linie das Kardiogramm zu Rate zieht. In unseren beiden Fällen war außerdem der Alternans im Anschluß an eine gewisse Arbeitsleistung des Patienten aufgetreten, die sich aus technischen Gründen nicht vermeiden ließ (Aufsitzen im Bett, Lageänderungen usw.), und wir halten es für wahrscheinlich, daß die bis dahin latente Störung erst durch diese relative Belastung des stark geschwächten Herzens hervorgerufen worden war.

*Zusammenfassung:*

Die Kardiographie, d. h. die Verzeichnung der Brustwandbewegungen des Herzens mit dem Frankschen Sphygmographen ist eine klinisch wohl verwendbare Methode. Bei geeigneter Handhabung und jeweils zweckmäßiger Modifikation vermag sie:

1. In der Diagnostik der Herzklappenfehler den reinen Auscultationsbefund in der zeitlich genauen Fixierung von Schalleindrücken wesentlich zu unterstützen.

2. Das Elektrokardiogramm in der Diagnostik der Extrasystolien und Überleitungsstörungen zu ergänzen.

3. In der Diagnostik der Herzbeutelverwachsungen und des Pulsus alternans ist das Kardiogramm den übrigen bisher gebräuchlichen Methoden überlegen.

4. Das Kardiogramm der großen Gefäße und des rechten Herzens wird in seiner klinischen Bedeutung erörtert.

---

(Aus der Medizinischen Klinik der Med. Akademie Düsseldorf. — Geh. Prof. Dr. *Hoffmann.*)

# Über einen Fall aleukämischer Myelose mit Osteosklerose und einer alten Gicht.

## Beitrag zur Frage der aleukämischen Myelose, ihren Beziehungen zur perniziösen Anämie und zur Osteosklerose und des Problems Gicht und Leukämie.

Von

cand. med. **Karl Hagedorn.**

*(Eingegangen am 21. Mai 1926.)*

An der von *Schridde* in Aschoffs Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie (l. c. S. 31) aus theoretischen Gründen geforderten Existenz einer aleukämischen Myelose ist seit der grundlegenden Arbeit *Hirschfelds*[1]) und den auf sie folgenden Veröffentlichungen einwandfreier Fälle nicht mehr zu zweifeln. Eine schöne Beschreibung des klinischen und anatomischen Bildes gibt der gleiche Autor in seinem Lehrbuch[2]).

Der Sektionsbefund entspricht bei allen Fällen durchaus der leukämischen Myelose. Analog wie bei dieser kann auch bei der aleukämischen Myelose häufig die Diagnose nur durch Milzpunktion sicher gestellt werden.

Lassen die bei *Hirschfeld*[1]) und *Naegeli*[3]) beschriebenen oder erwähnten Fälle auch noch Zweifel darüber, so werden diese durch die Fälle von *Diel* und *Levy*[4]), von *Levy*[5]) und durch unseren doch zerstreut.

Im folgenden sei der über $2^1/_2$ Monate verfolgte Verlauf einer aleukämischen Myelose beschrieben, die in schon ziemlich vorgeschrittenem Stadium zur Aufnahme in die Klinik kam.

O. St., 60jähriger Buchhalter, am 16. Mai 1925 in die Klinik aufgenommen; der Vater ist mit 52 Jahren an unbekannter Krankheits- und Todesursache gestorben; die 82 Jahre alte Mutter lebt und ist gesund. 2 Brüder des Patienten, 56 und 41 Jahre alt, sind beide gesund, 2 Söhne im Alter von 33 und 28 Jahren sind ebenfalls gesund und kräftig.

Als Kind machte Pat. Masern und Keuchhusten durch, war sonst nie krank; von 1883—86 diente er in München bei der Artillerie. Bis zu seinem 32. Jahre ist er nicht krank gewesen. Damals erkrankte er an einer Gicht, die im linken Großzehengelenk begann, später die Fuß- und Kniegelenke befiel und schließlich auch

auf alle anderen Gelenke übergriff. Alle 2 Jahre hatte er 6—7 Wochen unter hartnäckigen Gichtanfällen zu leiden, die sich während des Krieges vollkommen verloren.

1918 erkrankte er an einer Zellgewebsentzündung des Nackens, die ihn $^1/_4$ Jahr lang belästigte und 2 mal gespalten wurde; nach dem 2. Einschnitt trat ein starker Blutverlust auf, „wie Leber habe das geronnene Blut ausgesehen", der Pat. vermochte sich nicht mehr aufzurichten und mußte 4 Wochen lang mit der Arbeit aussetzen; ob damals Fieber bestand, vermag er nicht anzugeben. Seitdem hat er sich nie mehr wohlgefühlt. Von Kollegen soll er darauf aufmerksam gemacht worden sein, daß seine Hautfarbe einen gelben Farbton hatte. Auch fühlte er sich müde und schlapp. Gegen Ende des Sommers besserte sich sein Zustand wieder. 1920 bekam Pat. eine Furunkulose. Sein Allgemeinbefinden war immer starken Schwankungen unterworfen. 1922 fühlte er sich so schlapp und müde, daß er 4 Wochen Landaufenthalt aufsuchte. Dadurch besserte sich sein Zustand aber keineswegs, sondern verschlimmerte sich derart, daß Pat. auf Drängen der Leute nach Hause ging. Er wurde besonders nachts von starker Unruhe geplagt, dem Juckgefühl und eine allgemeine Schwäche beigesellt waren. Der damals behandelnde Arzt behandelte ihn als Neurastheniker; Pat. wechselte in der Folge öfter den Arzt, die gelbe Farbe fiel den behandelnden Ärzten auch auf, einer stellte schon die Bluterkrankung fest, ohne aber bei einer unter der klinischen Behandlung erfolgten Anfrage sich des genauen Blutbefundes entsinnen zu können; schließlich bekam Pat. Autoseruminjektionen ohne jeden Erfolg.

Mai 1924 wurde die bestehende Milzvergrößerung mit 3 Röntgentiefenbestrahlungen zurückgebildet, doch wurde dem Pat. schon damals erklärt, daß seine Blutkrankheit unheilbar sei; da er sich etwas besser fühlte, ging Pat. wieder aufs Land, wo jedoch sein Zustand wieder schlimmer wurde.

Seit Ende Februar 1925 ist Pat. arbeitsunfähig, teils wegen seines Allgemeinzustandes, teils wegen einer hinzugetretenen Entzündung des linken Handgelenkes.

*Jetzige Beschwerden.* Starke Schlaflosigkeit, große Müdigkeit und Schwäche; völlige Arbeitsunfähigkeit, allgemeine Depression; Versteifung des linken Handgelenkes.

Befund: 60jähriger Mann in schlechtem Ernährungszustand; Muskulatur und Fettpolster gering. Haut schlaff, gelb, am Hals kragenförmige starke Pigmentierung. Haut- und Schleimhäute schlecht durchblutet. Conjunctiva und Zahnfleisch blaß. Kein Exanthem, keine Ödeme.

Am Nacken, in beiden Axillen und Jnguinalbeugen kleine erbsen- bis bohnengroße isolierte und indolente Drüsenschwellungen.

Kopf normal figuriert, Augen und Nase o. B. An beiden Ohrmuscheln kleine, erbsengroße Anschwellungen: steinharte Tophi. Gebiß stark abgeschliffen.

Atmungsorgane o. B.

Kreislauforgane: Blutdruck 130—180 cm Wasser. Herzdämpfung MR = 4 cm, Ml = 13 cm; erster Ton an der Spitze sehr laut, keine Akzentuation. Herztätigkeit gleichmäßig, regelmäßig, Puls 80, gleichmäßig, mittlere Spannung und Füllung.

Verdauungsorgane: Leib weich, nicht aufgetrieben. Bauchdecken schlaff; die Milz überragt den Rippenbogen über Handbreite, Konsistenz hart, Oberfläche höckrig, nicht schmerzempfindlich; perkutorisch ergibt sich Länge zu Breite wie 22 zu 8 cm; die Leber überragt den Rippenbogen ebenfalls um Handbreite, ist von harter Konsistenz, Oberfläche höckerig, keine Druckempfindlichkeit. Appendixgegend frei; Nierengegend nicht druckempfindlich; in der rechten Inguinalgegend hühnereigroße Hydrocele.

Urin: Albumen neg. Sach. neg. Ubg. neg.

Nervensystem: o. B.

Bewegungsorgane: An beiden Kniegelenken über der Quadricepssehne harte Knoten, taubeneigroß. Verdickung des 2. und 3. Fingergrundgelenkes; linkes Handgelenk schmerzhaft. Sonstige Gliedmaßen o. B.

Röntgenbild: Rechtes Spitzenfeld kleiner als links, hellt sich gut auf; Zwerchsack beiderseits frei; Hilus besonders links kompakt, rechts stark verbreitert. Herz besonders nach links verbreitert. Aortenband breit.

S. G. negativ.

Blutbild: Leukocyten 6900, Erythrocyten 1 720 000, Färbeindex 1,08; Normoblasten, Megaloblasten, Poikilocyten; relatives Blutbild: Myelocyten 22%, Jugendformen 19%, Stabkernige 22%, Segmentkernige 27%, Lymphocyten 10%.

In der seitlichen Aufnahme der Fußgelenke sind sämtliche Knochenkonturen unscharf und aufgelockert; ebenfalls die Gelenkfläche der Sprunggelenke. Die Arterien sind verkalkt und deutlich sichtbar. Gelenkfläche der Knie deutlich aufgelockert, Patella ausgezipfelt. Die erste linke Mittelfußphalange ist an beiden Seiten aufgelockert und die Spongiosa rarefiziert. An den Händen sind die gleichen Veränderungen fast an allen Knochen zu sehen. Handgelenkkonturen links unscharf und uneben.

Verlauf: Die Schlaflosigkeit wurde mit allen möglichen Mitteln behandelt: Luminal, Medinal, Veronal, Laudanon, Somnifen, Abasin, Eukodal, ohne einen mehr als geringen Erfolg zu zeitigen. Gegen die Myelose wurden verschiedene Arsenkuren durchgeführt, Arsacetin, Solutio Fowleri in bekannter Form und schließlich ein Arsenstoß mit Arsentabletten, alles ebenso erfolglos wie zwei am 10. und 7. Tage ante mortem vorgenommene intraglutäale Injektionen von 20 ccm Blut seines Sohnes.

Am 27. V. wird eine purinarme Diät mit täglicher Einfuhr an Purinbasenstickstoff von 0,019 g entsprechend 0,054 g Harnsäure gegeben. Die Oxyd.-Reaktion ist stark positiv, fast sämtliche Leukocyten des Gesichtsfeldes sind blau gefärbt, nach kurzer Zeit ist die Farbe schon intensiv dunkelblau.

Die Milzvergrößerung und an 2. Stelle auch die der Leber nahm im Laufe der Beobachtung enorm zu. Parallel damit ging der allgemeine körperliche und geistige Verfall. Fieber bestand keines.

In der Zeit vom 19. VII. bis 25. VII. wurde Pat. noch einer Harnsäurebelastung unterworfen und der Harnsäurespiegel im Blut bestimmt.

| Tag | Purinbasenstickstoff gr | Purinkörper gr | Harnsäure im Blut (morgens nüchtern bestimmt) mg % |
|---|---|---|---|
| 19. VII. | 0,007 | 0,0174 | |
| 20. VII. | 0,004 | 0,0105 | |
| 21. VII. | 0,008 | 0,0210 | |
| 22. VII. | 0,380 | 0,9975 | 10 |
| 23. VII. | 1,150 | 3,0188 | |
| 24. VII. | 0,007 | 0,0174 | 9,5 |
| 25. VII. | 0,015 | 0,384 | |
| 26. VII. | | | 8 |

Es ergab sich also ein Harnsäuregehalt im Serum von 10 mg bei purinarmer Diät, von 9,5 mg nach Belastung mit Purinkörpern; während sich nach 2 Tagen erneuter purinfreier Diät nur 8 mg fanden. Wenn aus den Zahlen sich auch keine Gesetzmäßigkeit erkennen läßt, zeigen sie gegenüber denen des Gesunden dennoch eine starke Erhöhung.

Am 27. VII. ist Pat. benommen, nimmt nur auf starkes Zureden wenig zu sich. Am 29. VII. werden 300 g Nährklistier nicht vollständig gehalten. Am 30. VII. sind bei 860 000 roten und 4000 weißen Blutkörperchen nur noch 11% Hämoglobin vorhanden. Im Urin tritt Eiweiß auf, dagegen kein Zucker und kein Aceton, im Sediment finden sich Leukocyten neben hyalinen und granulierten Zylindern. Am 31. VII. tritt unter zunehmender Schwäche der Exitus letalis ein.

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der während der Dauer der Behandlung vorgenommenen Blutuntersuchungen.

Bei der Betrachtung der Tabellen fällt zunächst die konstante Abnahme des Hämoglobins und im wesentlichen auch der roten Blutkörperchen auf; der Färbeindex, anfangs größer als 1, sinkt dann ab und bleibt auch im wesentlichen subnormal; nur einmal steigt er noch stark an,

*Blutkontrolle 1.*

| Datum | 18. V. | 30. V. | 7. VI. | 9. VI. | 16. VI. | 18. VI. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Therapie | 23. V. | | 5. VI. | 3 mal tägl. Sol. Fowl. | 1 Pulv. Arsacetin — täglich 2—16 Tropfen | |
| Rote Blutkörper. | 1 720 000 | 1 660 000 | 1 880 000 | 1 880 000 | 1 180 000 | 1 700 000 |
| Hämoglobin . . | 37% | 32% | 30% | 30% | 23% | 26% |
| Färbeindex. . . | 1,08 | 1,00 | 0,8 | 0,8 | 0,97 | 0,76 |
| Normoblasten . | sehr viele | 2 | — | — | 3 | 3 |
| Megaloblasten . | sehr viele | — | — | — | 2 | 1 |
| Roter Befund . | Anisocyt. Polychr. Punktiert. Erytroc. | desgl. | | | | Megaloc. Basophile Punktier. |
| Weiße Blutkörp. | 6900 | 4300 | 4100 | 3200 | 4100 | 5200 |
| Ausgezählt . . | 300 | 200 | 200 | 100 | 100 | 100 |
| Neutroph. Polynucleäre . . . | 89 | 74 | 76 | 76 | 79 | 78 |
| N. Myelocyten . | 22 | 19 | 20 | 10 | 8 | 20 |
| N. Jugendform . | 19 | 13 | 12 | 16 | 8 | 15 |
| N. Stabkernige . | 22 | 24 | 14 | 27 | 28 | 28 |
| N. Segmentkern. | 27 | 20 | 20 | 36 | 44 | 15 |
| Eosinoph. Polynucleäre . . . | 1 | 3 | 2 | 2 | 1 | — |
| Eosinophile Myeloc. . . . . | — | — | — | — | — | — |
| Basoph. Polynucleäre . . | — | — | — | — | — | — |
| B. Myelocyten . | — | — | — | — | — | — |
| Monocyten . . . | — | 3 | 3 | 2 | — | 3 |
| Myeloblasten . . | — | 2 | — | 4 | 1 | 2 |
| Kl. Lymphocyt. / Gr. ,, | 10 | 18 | 19 | 14 | 11 | 14 |
| Lymphoblasten . | — | — | — | — | — | — |
| Besondere Form. | | | | | | 1 Riederform. |

*Blutkontrolle II.*

| Datum | 20. VI. | 22. VI. | 25. VI. | 27. VI. | 30. VI. | 1. VII. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ansteigend | 19. VI. | | | 26. VI | | |
| Therapie | | 24. | 25. | 26. | | |
| Arsentabletten | | 4 | 8 | 10 | | |
| Rote Blutkörper. | 1 700 000 | 1 800 000 | | | | 1 100 000 |
| Hämoglobin . . | 27 | 28 | | | | 20 |
| Färbeindex. . . | 0,8 | 0,74 | | | | 0,91 |
| Normoblasten . | 1 | — | 2 | | | |
| Megaloblasten . | I | 2 | — | 2 | | |
| Roter Befund. . | Anisocytose Poikiloc. Polychr. Megaloc. | Anisocytose Poikiloc. Polychr. Basoph. P. Megaloc. | | Polychr. Anisocytose Poikilos. Basoph. P. Megaloc. | Poikilocytose Anisocytose Polychro. Basoph. P. Megaloc. | Megaloc. |
| Weiße Blutkörp. | 5100 | 5600 | | | | 4900 |
| Ausgezählt . . . | 100 | 100 | 200 | 200 | 100 | |
| Neutr. Polynucl. | 68 | 67 | 67 | 74 | 84 | |
| N. Myelocyten . | 20 | 18 | 14 | 15 | 16 | |
| N. Jugendform . | 7 | 10 | 11 | 15 | 12 | |
| N. Stabkernige . | 28 | 27 | 31 | 32 | 43 | |
| N. Segmentkern.! | 13 | 12 | 10 | 11 | 13 | |
| Eosinoph. Polynucleäre . . . | — | 2 | 3 | 3 | 1 | |
| Eosinoph. Myelocyten . . . . | — | 1 | 1 | 1 | — | |
| Bas. Polynucl. . | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Bas. Myelocyten | 1 | — | — | — | 1 | |
| Monocyten . . . | 5 | 2 | 4 | 4 | 1 | |
| Myeloblasten . . | — | 2 | 1 | 4 | 2 | |
| Kl. Lymphocyten | 14 | 6 | 11 | 6 | 6 | |
| Gr. ,, | 9 | 15 | 13 | 10 | 3 | |
| Lymphoblasten | — | — | — | — | — | |
| Besond. Formen . | 1 Riederform | 1 Riederform | | | | |

um aber noch schneller wieder abzufallen. Dieser Sprung in den hyperchromen Charakter der Anämie, den auch etwas größere Zahlen von Kernhaltigen begleiten, könnte wohl eine Wirkung des starken Arsenstoßes sein. Anisocytose war stets mäßig, Poikilocytose ebenfalls leicht vorhanden; daneben fanden sich basophile Punktierung und Polychromasie. Das fast nie fehlende Vorkommen von Megalocyten nahm manchmal einen starken Charakter an (vgl. jeweils die Ausrufungszeichen). Kernhaltige rote wurden stets gefunden, dabei überwogen die Megaloblasten.

*Blutkontrolle III.*

| Datum | 2. VII. | 6. VII. | 8. VII. | 10. VII. | 13. VII. | 15. VII. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Therapie | 4. 5. | 6. | | | 14. | 15. 16. |
| Arsentabletten | 4 10 | 12 | | | 10 | 16 20 |
| Rote Blutkörper. | — | — | 1 040 000 | — | — | 860 000 |
| Hämoglobin . . | — | — | 20 | — | — | 18 |
| Färbeindex . . . | — | — | 0,96 | — | — | 1,05 |
| Normoblasten . | — | 2 | 2 | 4 | 5 | 1 |
| Megaloblasten . | 5 | 5 | 4 | 5 | 6 | 2 |
| Roter Befund . | Anisoc. Poikiloc. Polichr. Basoph.P | Polychr. Anisoc. Megaloc. | Megaloc. | Anisoc. Poikiloc. (leicht) Megaloc. | Anisoc. Megaloc. Polychr. Basoph.P | Anisoc. Poikiloc. |
| Weiße Blutkörp. | — | — | 4900 | — | — | 4600 |
| Ausgezählt . . . | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 100 |
| Neutroph. Polynucleäre . . . | 84 | 59 | 78 | 85 | 83 | 80 |
| N. Myelocyten . | 19 | 25 | 22 | 19 | 16 | 20 |
| N. Jugendform . | 28 | 6 | 28 | 45 | 25 | 27 |
| N. Stabkernige | 28 | 18 | 18 | 10 | 26 | 25 |
| N. Segmentkern. | 8 | 8 | 8 | 12 | 16 | 8 |
| Eosinoph. Polynucleäre . . . | 2 | 2 | 2 | 5 | 0,5 | — |
| Eosinoph. Myelocyten . . . . | — | — | — | 2 | — | — |
| Bas. Polynucl. . | — | 1 | 1 | — | 1 | 1 |
| Bas. Myelocyten | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Monocyten . . . | 1 | 5 | 5 | 2 | 5 | 7 |
| Myeloblasten . . | 1 | 4 | 6 | 3 | 2 | 2 |
| Kl. Lymphocyten | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 |
| Gr. ,, | 8 | 6 | 4 | 5 | 6 | 3 |
| Lymphoblasen . | 1 | 2 | 1 | — | 1 | — |
| Besondere Form. | | | | 2 Plasmazellen | | 2 Knochenmarksriesenzellen. |

Die Zahl der weißen lag fast dauernd um 5000 herum, also subnormal, um gegen Ende noch weiter abzufallen; auffallend ist die relative Abnahme der Lymphocyten, die sich in ihrer Form auch nach den großen hin verschieben, zudem treten schließlich Lymphoblasten auf. Eosino- und Basophile sind nicht wesentlich vermehrt, dagegen fällt die außerordentlich starke Beteiligung der unreifen Formen in der neutrophilen Reihe auf, die die Segmentkernigen fast ganz zurückdrängen; die Gesamtsumme der Neutrophilen ist dagegen im wesentlichen konstant. Die Stabkernigen nehmen relativ und auch absolut gegen Ende stark zu. Das Vorkommen der Myeloblasten ist in diesem Falle ebenfalls als terminales Zeichen zu deuten.

*Blutkontrolle IV.*

| Datum | 17. VII. | 20. VII. | 22. VII. | 25. VII. | 27. VII. | 30. VII. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 21. VII. 20 ccm Blutinjektion | | 20 ccm Blutinj. | | |
| Therapie | | | | 25. 26. | 27. | |
| Arsentabletten | | | | 10 20 | 26 | |
| Rote Blutkörper. | | | 930 000 | | | 680 000 |
| Hämoglobin . . | | | 15 | | | 11 |
| Färbeindex . . . | | | 0,81 | | | 0,81 |
| Normoblasten . | — | 1 | 2 | 3 | 1 | — |
| Megaloblasten . | 4 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| | Polychr. | Megalocy. | Polychr. | — | — | Anisoc.! |
| | | Polychr . | Megalocy. | — | — | Poikolic. |
| | | Anisoc. | | desgl. | — | Megaloc.! |
| Roter Befund . | — | — | — | — | — | Poly-chrom. Basoph. Punkt. |
| Weiße Blutkörp. | — | — | 4700 | — | — | 4000 |
| Ausgezählt . . | 200 | 200 | 100 | 100 | 100 | 200 |
| Neutroph. Poly-nucleäre . . . | 63 | 90 | 91 | 86 | 94 | 83,5 |
| N. Myelocyten . | 16 | 11 | 20 | 14 | 15 | 8 |
| N. Jugendform . | 26 | 18 | 17 | 10 | 16 | 20 |
| N. Stabkernige . | 37 | 42 | 42 | 47 | 49 | 40 |
| N. Segmentkern. | 15 | 19 | 12 | 15 | 15 | 15 |
| Eosinoph. Poly-nucleäre . . . | — | — | 1 | — | — | — |
| E. Myelocyten . | — | — | — | — | — | — |
| Basophl. Poly-nucleäre . . . | — | — | — | — | — | 1 |
| B. Myelocyten . | — | — | — | — | — | — |
| Monocyten . . | 4 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Myeloblasten . . | 1 | 1 | 4 | 2 | — | 1 |
| Kl. Lymphocyten | — | 3 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| Gr. ,, | 6 | 3 | 4 | 7 | 2 | 7,5 |
| Lymphoblasten . | 1 | — | 1 | — | — | — |
| Besond. Formen. | — | — | — | — | — | 1 Plasma-, 2 Knochen-marks-riesenzellen. |

Erwähnenswert ist das gelegentliche Vorkommen von Plasma- und Knochenmarksriesenzellen, beide ebenfalls gegen Ende des Lebens, erstere wohl ein weiteres Zeichen der stärkeren Erschöpfung des lymphatischen Apparates, letztere der allgemeinen Markerschöpfung.

Diagnose: Nach all dem Auseinandergesetzten bestand intra vitam keine Möglichkeit, an der Diagnose aleukämische Myelose und (alte) Gicht zu zweifeln.

Die von dem ersten Assistenten am pathologischen Institut (Prof. *Hübschmann*) der Med. Akademie Dr. *Schleussing* vorgenommene Sektion ergab die Bestätigung der klinischen Diagnose.

*Sektionsbefund.*

(Das für diese Arbeit Unwesentliche ist fortgelassen.)

182 cm große männliche Leiche, 60 Jahre, von 54 kg Körpergewicht, in relativ gutem Ernährungszustand, mit kräftigem Knochenbau, kräftigen Muskeln, blassen Hautdecken, blassen Schleimhäuten. Der ganze Körper bedeckt von teils frischeren, teils schon älteren kleinen Hauterosionen, die stellenweise deutlich den Charakter von Kratzwunden haben. Die Gelenke sind an vielen Stellen geschwollen: An den Fingergelenken, unterhalb der Patella, am Ohr und an den Füßen finden sich überall typische Gichtknoten. Die Pupillen sind gleich groß, rund, die Hornhäute eingetrocknet.

Kopf: o. B. Das Gehirn zeigt alle Zeichen der Anämie. Herz vor allen Dingen links bedeutend vergrößert.

Lungen: Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen.

*Bauchsektion:*

In der Bauchhöhle wenig klare Flüssigkeit. Parietales und viscerales Peritoneum glatt. Bruchpforten geschlossen. Die Milz nimmt das ganze linke Hypochondrium fast bis zum Nabel ein, während im rechten Hypochondrium über handbreit bis unterhalb des Rippenbogens der untere Rand der Leber zu sehen ist. Das mäßig fettreiche Netz bedeckt die etwas geblähten Darmschlingen.

Milz 850 g schwer, Kapsel gespannt dunkel- bis hellrot; durch die Kapsel erkennt man zahlreiche, mehr himbeerrote Stellen, die auch etwas prominieren. Auf dem Schnitt ist das Organ weich, es wechseln mehr dunkelrote mit mehr himbeerfarbenen Stellen; irgendwelche Zeichnung ist nicht zu erkennen. Maße: 20 : 12 : 6 cm.

Leber: Lebergewicht 1800 g. Maße: 30 : 22 : 14 : 6 cm; Die Leber ist im ganzen vergrößert, die Kapsel glatt, hellbraun-rot, auf dem Schnitt etwas undeutliche Zeichnung; geringer Blutreichtum, etwas derbe Konsistenz, mit dem Nagel leicht eindrückbar.

Nieren: Fettkapsel gut entwickelt, Faserkapsel mäßig leicht abziehbar. Oberfläche braunrot, überall erkennt man deutlich mehr oder weniger große narbige Einziehungen, auf dem Schnitt ist die Rinde schmal, die Gefäße klaffen; an der Spitze der Papillen erkennt man fächerförmig ins Mark einstrahlend weiße körnige Einlagerungen.

Knochensystem: Die Wirbel zeigen auf dem Schnitt eine deutlich festere Konsistenz als normal, die Knochenbälkchen sind schon makroskopisch vermehrt. Ebenso zeigt der Oberschenkelknochen überall eine Vermehrung der Knochenbälkchen. Das Mark läßt nirgends deutlich Fett erkennen, sondern ist mehr himbeergeleefarbig und weich, stellenweise nimmt es den Charakter eines etwas rötlichen Eiters an.

Mehrere eröffnete Gelenke finden sich an den Gelenkflächen überzogen von einem feinen weißen Belag; die bei der äußeren Besichtigung erwähnten Knoten sind angefüllt mit Massen gleicher Beschaffenheit.

*Mikroskopischer Befund.*

Niere: Neben typischen arteriosklerotischen Schrumpfungsherden mit Intimaverdickung der kleineren Gefäße, Bindegewebsvermehrung und Rarefikation der spezifischen Elemente mit hyalinen Glomeruli finden sich in den Harnkanälchen

der Marksubstanz feinste Nadeln, Säulen und Tafeln. Stellenweise läßt die Umgebung eine fehlende Kernfärbung erkennen.

Milz: Die Struktur der Milz ist vollständig verwischt. Man erkennt keinen einzigen Lymphfollikel mehr. Das Gewebe besteht aus einem feinfaserigen Grundgewebe mit zahlreichen prall gefüllten Gefäßen. In dem Gewebe zumeist Zellen der myeloischen Reihe, aber auch noch einzelne Lymphocyten und auch rote zum Teil kernhaltige Blutkörperchen. Die Zellen der myeloischen Reihe lassen eine ausgedehnte Granulierung erkennen. So finden sich neben den am häufigsten vorhandenen neutrophil granulierten Elementen auch reichlich Eosinophile, wenig Basophile.

Leber: Die Leber zeigt als ins Auge springenden Befund eine äußerst starke Vermehrung vor allem des intraacinösen Bindegewebes; aber auch das periportale Bindegewebe ist gewuchert. Zwischen den Leberbalken einzelne, zwischen den einzelnen Läppchen reichliche Zellen myeloischer Art, wenig eosinophil, reichlich neutrophil granulierte Formen.

Knochen: Schnitte aus verschiedenen Knochen, entkalkt und eingebettet geschnitten, zeigen eine Vermehrung der Knochenbälkchen mit einer entsprechenden Rarefikation des Markes. Aber auch das Mark als solches zeigt eine auffallende Vermehrung der myeloischen Elemente, aber auch der Knochenmarksriesenzellen. Kernhaltige rote Blutzellen finden sich ebenfalls reichlich. Die myeloiden Formen weisen relativ sehr viel Eosinophile auf, doch überwiegen die neutrophilen Zellen.

Die Sektion ergibt eine völlige Bestätigung der klinischen Diagnose der aleukämischen Myelose, während die Tophi mit den Gelenküberzügen von Harnsäure und die Niereninfarkte die Gicht sicher stellen. Als Ergänzungsbefund findet sich eine diffuse Osteosklerose; vielleicht hätte die Osteosklerose aus der feinen Marmorierung der Extremitätenknochen im Röntgenbild auch klinisch erschlossen werden können. Wesentlich erscheint die Markveränderung. Sie zeigt deutlich das perniciosaartige himbeergeleerote Knochenmark, auf das *Hirschfeld* in seinem Lehrbuch hinweist, dazu aber zeigt es an den Stellen von rötlich eitriger Farbe deutliche Übergänge zur myeloischen Hyperplasie.

Das Blutbild zeigt in seinem charakteristischen Merkmal alle die Zeichen, auf die *Naegeli* in seinem Lehrbuch[3]) hinweist. Auch fällt hier eine wenn auch nicht starke Vermehrung der Eosinophilen und Mastzellen auf, die auch *Naegeli* in einem seiner Fälle erwähnt als bei geringen Zahlen der neutrophilen Myelocytenreihe vorkommend.

Die Schwellung der Lymphdrüsen, die sowohl klinisch als auch anatomisch in die Erscheinung tritt und indolenten Charakter hat, ist nach *Naegeli*[6]) eine Späterscheinung und deutet auf ungünstige Prognose.

Klinischer Verlauf und Sektion ergeben damit einwandfrei die aleukämische Myelose. Es fehlt in unserem wie auch in dem weiter unten angegebenen Fall von *Bornée* der Übergang in die leukämische Form, die *Naegeli* meist annimmt (l. c. 3 S. 512). Es könnte bei der immerhin relativ kurzen Beobachtungsdauer schließlich der Einwand erhoben werden, daß es sich um das Endstadium einer myeloischen Leukämie

handele, eine Annahme, die bei dem engen Zusammenhang der beiden Formen miteinander und ihrem häufigen Ineinanderübergehen nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen wäre. Gegen diese Annahme spricht aber die Konstanz der Leukocytenzahlen, die sich immer bei subnormalen Werten hielt, und die Dauer der Erkrankung, die 7 Jahre betrug, ein Zeitraum der den von *Hirschfeld* für die aleukämische Myelose als Dauer angegebenen an der höchsten Grenze erreicht.

Abgesehen von dem zeitweise hyperchromen Charakter der begleitenden Anämie ist der Fall nach zwei Richtungen hin bemerkenswert: Zunächst ist er, wie manche Fälle von vor allem aleukämischer Myelose kompliziert durch eine diffuse Osteosklerose, dann bleiben die Beziehungen zu untersuchen, die ihn mit der Gicht verknüpfen könnten. Ehe an Hand der Literatur darauf eingegangen werden soll, sei die stark gekürzte Vorgeschichte des Falles von *Bornée* angeführt, der von der Sklerose abgesehen einen Parallelfall darstellt.

Fr. L., 62 Jahre alt. Familiengeschichte o. B. Patient war als Kind nie krank. Als Soldat machte er eine Bronchopneumonie mit anschließender trockener Rippenfellentzündung durch.

Vom 30. Jahre litt er unter von Jahr zu Jahr sich wiederholenden Gichtanfällen, die jedesmal mehrere Wochen dauerten und vorwiegend die Grundgelenke der großen Zehen, seltener die Finger befielen. Nach jahrelangem täglichem Einnehmen eines sog. ,,italienischen Pulvers" wurden die Anfälle leichter und seltener und traten in den letzten Jahren fast nur unter den Erscheinungen einer flüchtigen Urticaria auf.

1908 lag Patient an einer schweren Grippe zu Bett, von der er sich nur langsam erholte. In den folgenden Jahren hatte er keine Beschwerden.

1917 traten plötzlich Ohnmachtsanfälle auf, denen noch im gleichen Jahre Stiche in der Milzgegend, starke Blähungen, zunehmende Abmagerung und blasses Aussehen folgten und den Patienten veranlaßten, sich einer physikalisch-diätetischen Behandlung zu unterziehen. Sie besserte sein Allgemeinbefinden indes nur vorübergehend, ohne eine Gewichtszunahme zu bewirken. Anfang 1918 verschlimmerten sich die Milzbeschwerden, es machte sich eine leichte Ermüdbarkeit bemerkbar, so daß Patient den Hausarzt zu Rate zog, der folgenden Befund erhob: ,,Die Leber ist bis 2 Querfinger breit oberhalb des Nabels vergrößert, die Milz überragt den linken Rippenbogen um 2 Querfingerbreite".

Prof. *E. Meyer*, der hinzugezogen wurde, stellte dann die Diagnose auf lienale Pseudoleukämie. Über den weiteren Verlauf (der Patient starb am 11. 5. 1920), die Blutbildkontrolle und den Sektionsbefund, der die Myelose sicherstellt, muß die Originalarbeit[7]) nachgelesen werden.

Der Fall stellt zweifellos eine nicht leukämische Myelose dar. Dafür spricht der Beginn, der ganze Verlauf, der Allgemeinzustand, die Milzvergrößerung, die vergrößerte Leber und das Blutbild. Dazu wird die klinische Diagnose durch die Sektion bestätigt. Ob man den Fall eine aleukämische Myelose nennen kann, bleibt bei der immerhin übernormalen (abgesehen von den finalen Werten) Zahl der weißen fraglich.

Zumindest aber hält sich die Höchstzahl (16 000) unter den exzessiv hohen Werten der gewöhnlichen leukämischen Formen; es bliebe also zumindest die Bezeichnung subleukämisch. Außer durch die Zahl der Blutzellen unterscheidet sich der Fall von dem unseren noch durch den schnelleren Beginn und schnelleren Verlauf. Dazu nimmt die begleitende Anämie niemals den perniziosaähnlichen Charakter an wie in unserem Falle, bleibt zudem dauernd hypochrom; während der Markbefund neben der Organsiderose eher einen stärker anämischen Charakter aufweist. Im Verein mit manchen anderen Beobachtungen hat es fast den Anschein, als ob ein gewisser Teil der Ausschwemmung leukämischer Zellen ins Blut durch eine stärkere Neigung zu perniziosaartigem Charakter der Anämie ersetzt würde.

Im Blutbild ist ferner das vermehrte Auftreten von Mastzellen nach dem Ende zu zu beachten. während analog zu unserem Falle die Lymphocyten eine abfallende Tendenz zeigen. Auch hier werden Makrocyten gefunden.

Für diese Arbeit vor allem bemerkenswert ist ferner die überstandene Gicht. die in den späteren Jahren wie in unserem Falle aufhörte, während dann eine aleukämische Myelose das Leben des Patienten bestimmt.

Nach *Kaufmann*[8]) wird bei aleukämischen Myelosen mit zunehmender Anämie der Hämoglobingehalt meist vermindert; damit steht im Widerspruch die Beobachtung unseres Falles, in dem der Wert des Färbeindexes verschiedentlich über 1 hinausging. Bei der Betrachtung des ersten Ausstriches wurde einem unwillkürlich die Diagnose perniziöse Anämie aufgedrängt, und erst die genauere qualitative Zählung der weißen ergab die Natur des Leidens, da bei perniziöser Anämie Myelocyten nach *Türk*[9]) (Bd. 2, 2 S. 599) zwar vorkommen, aber niemals Werte über 3—5% annehmen. Zudem findet sich zwar bei der Biermerschen Anämie ein Milztumor, aber niemals von der Größe, die hier beobachtet wurde. Schon früher hatten bekanntlich Beobachtungen ähnlicher Art zur Aufstellung des Krankheitsbegriffes der Leukanämie geführt (*Leube-Arneth*, *Masing*[10]), *Magnus-Alsleben*[11]), *Martelli*[12]), *Douglas*[13]), aber schon *Luce*[14]), *Zypkin*[15]), und neuerdings *Bérat*[16]) wandten sich dagegen. Alle namhaften Autoren: *Naegeli*, *Hirschfeld*, *Grawitz*, *Pappenheim*, *Türk* sind ebenfalls zur Ablehnung des Begriffes gekommen.

Alle sind sich darüber einig, daß die myeloische Wucherung auch zu einer Beeinträchtigung des erythroblastischen Apparates führen muß. Dabei ist es ziemlich gleichgültig, ob sie je nach ihrer Einstellung lediglich eine mechanische Wirkung annehmen (*Naegeli*), oder auch eine toxisch-reizende und schließlich sogar hämolytische Komponente [*Türk*[9])]. Es ist klar, daß sich die Grenzen zwischen beiden Krankheitsgruppen nicht scharf ziehen lassen, so daß alle Übergänge von einer gewöhnlichen hypochromen bis zur perniziosaartigen Anämie vorkommen, wie auch

andererseits die sog. typische perniziöse Anämie selten ohne Beeinträchtigung des myeloischen Apparates verläuft (Auftreten von Myelocyten im Blut, Milztumor). Schon *Meyer-Heineke*[17]) veröffentlichten 2 Fälle von Leukämie mit erhöhtem Färbeindex, die auch durch *Türks*[18]) Entgegnung nicht entkräftet werden konnten. Es sind dann eine ganze Reihe älterer und neuerer Veröffentlichungen zu nennen, in denen eine Leukämie und auch eine aleukämische Myelose von einer perniziosaartigen Anämie begleitet wurde (vgl. darüber *Plehn*[19]), *Labbé*[20]) und schon *Ebstein*[21]), in neuerer Zeit *Hittmeier*[22]) und [23]), *Ghiron*[24]), *Weinberg*[25]), während schon einer von Ebsteins Fällen, der von *Litten*[26]) eine aleukämische Myelose gewesen zu sein scheint, die plötzlich 6 Tage vor dem Tode leukämisch wurde; auch *Plehn*[23]) erwähnt einen Fall von Leukämie, die in ihrem latenten Stadium das Bild der perniziösen Anämie geboten habe).

Prüfen wir sämtliche Forderungen, die *Türk*[9]), (Bd. 2, 2 S. 574) an das Blutbild der perniziösen Amänie stellt: 1. erhöhter Färbeindex, 2. Makrocytose, 3. Anisocytose, 4. Leukopenie und Blutplättchenverminderung (aber relative Lymphocytose), so sehen wir, daß außer der letztgenannten relativen Lymphocytose zeitweilig alle erfüllt sind; in unseren Fällen fand sich im Gegensatz dazu Lymphopenie. Auch *Naegeli*[5]), (S. 410) erkennt an, daß bei manchen Leukämien mitunter eine so hochgradige Makrocytose und Makroblastose bei Erhöhung des Färbeindex gefunden wird, daß neben der unzweifelhaften Leukämie freilich nur hämatologisch eine perniziöse Anämie diagnostiziert werden muß. Nach *Grawitz*[27]) (S. 4) kommt bei leukämischen Anämien auch eine Poikilocytose mäßigen Grades vor. Bedenkt man ferner, daß bei lymphatischen Leukämien eine relative Lymphocytose vorkommt und daß bei aleukämischen, sowohl myeloischen als auch lymphatischen Formen, häufig auch das Blutbild unverändert erscheint, so ergibt sich die Schwierigkeit, lediglich aus dem Blutbefund die Diagnose zu stellen, eine Schwierigkeit, die manchmal geradezu zu einer Unmöglichkeit werden kann. Aber auch das Knochenmark trägt, wie oben schon erwähnt, bei aleukämischen Myelosen oft durchaus den Charakter des perniziös anämischen (übrigens oft auch bei Carcinomanämien), so daß nur durch anderweitige myeloische Herde die perniziöse Anämie ausgeschlossen werden kann. Siderose der Organe kommt ebenfalls bei anderen Anämien vor (s. auch Fall *Bornée*), ist also keineswegs als Charakteristicum der Biermerschen Anämie zu verwenden. Im übrigen kann, wie unser Fall St. zeigt, das Knochenmark auch Übergänge von der rein perniciosaartigen himbeerfarbenen Beschaffenheit zu granulocytären Formen zeigen. Vergleicht man die Hinweise aller Autoren, daß weder eine Affektion des leukoblastischen Apparates ohne Beeinträchtigung des roten, noch umgekehrt eine Schädigung der Erythro-

blastose ohne Reaktion des granulocytären Gewebes verläuft (so wird in der neusten Literatur sogar eine Leukosarkomatose erwähnt, die mit einer perniziosaartigen Anämie verlief), so ergibt sich die Schwierigkeit der Abgrenzung der einzelnen Prozesse von einander. Alle diese Erscheinungen führen letzten Endes zu der Annahme, in ihnen nur vielfache Ausdrucksformen von Affektionen ein und desselben Organes, des hämoblastischen Gesamtapparates, zu sehen, die nur graduelle Unterschiede zeigen, worauf schon *Zypkin*[15]) hinwies. Daß diese nach dem einfachen von ihm und auch von *Ellermann*[23]) auf Grund seiner Versuche über Hühnerleukämie angenommenen Schema der Leukämie und perniziösen Anämie mit dem verbindenden Gliede der Pseudoleukämie und ihren mannigfachen Zwischenformen verlaufen, muß füglich bezweifelt werden [s. auch *Reichmann*[29]]. Schwierig bleibt dabei immerhin die Einordnung des lymphatischen Apparates [doch vgl. darüber *Zuccola*[30]]. Die ganze Frage der Blutbildung ist wohl zu kompliziert, um sich in ein einfaches Schema einzufügen [vgl. an neuen Arbeiten: *Minot* und *Buckmer*[31]]; überhaupt scheint nach den neusten Veröffentlichungen das analytische Stadium der Lehre von den Blutkrankheiten in ein synthetisches übertreten zu wollen.

Als auffallenden Nebenbefund ergab die Sektion eine diffuse Osteosklerose. Die Osteosklerose ist bei leukämischen und vor allem auch aleukämischen Erkrankungen kein allzuseltener Befund. Dabei handelt es sich nach *M. B. Schmidt* in *Aschoffs* Lehrbuch (S. 215 und 233) wohl weniger um eine entzündlicher Art, sondern sie ist ihrer Natur nach noch unsicher. Auf die verschiedenen Theorien und Deutungen soll weiter unten an Hand der beschriebenen Fälle eingegangen werden. Die Literatur der Osteosklerose bei leukämischen und pseudoleukämischen Fällen ist nicht allzu zahlreich; dabei ist besonders auf die Schwierigkeiten hinzuweisen, die sich bei der Deutung der älteren Fälle ergeben, in denen selten ein genaues Blutbild vorliegt.

Die gesamte ältere Literatur ist bei *Assmann*[11]) angeführt mit kurzer Wesensangabe, und muß dort nachgelesen werden.

Den ersten wirklich sicheren Fall einer a- bzw. subleukämischen Myelose mit Osteosklerose veröffentlichten *Nauwerk* und *Moritz*[33]); er entspricht dem unseren vor allem auch in der Form des roten Blutbildes, während die Myelocyten einen erheblich kleineren Prozentsatz darstellen. *Nauwerk* und *Moritz* weisen dabei gleichzeitig darauf hin, daß bei *von Jacksch*, *Schwartz* und *Askanazy* (s. bei *Assmann*) die absolute Zahl erheblich niedriger ist als bei den typischen Leukämien; daß der Prozentsatz der Myelocyten wesentlich niedriger sei, als bei der typischen myeloiden Leukämie, kann für unseren Fall nicht bestätigt werden. Es erscheint möglich, daß die Osteosklerose einen Einfluß auf die Ausbildung des Blutbildes infolge der Einengung des

Markes ausübt (vgl. die niedrige Leukocytenzahl und das bei aleukämischen Myelosen häufiger als bei leukämischen angetroffene Vorkommen von Osteosklerose); daß dieser Einfluß aber ausschlaggebend sei, also die Osteosklerose zu einem typischen Blutbild führe, muß besonders auch bei Betrachtung der von Assmann angeführten Fälle von Baumgarten wohl abgelehnt werden. Für eine gewisse Selbstständigkeit des osteosklerotischen Prozesses scheint auch zu sprechen, daß er sich in Gebieten fand, die der myeloiden Umwandlung entbehrten. In der Arbeit von Assmann [32]) finden sich 4 Fälle von Osteosklerose, die aber nur teilweise mit der Leukämie verknüpft sind, unter ihnen befindet sich auch der oben erwähnte Fall von Askanazy, der wohl als einziger hierher gehört. Es fand sich Kachexie und Blässe, enorme Vergrößerung der steinharten Milz und vergrößerte harte Leber. Rote fanden sich 2 863 000 bei 45% Hgb., weiße 14 700, und zwar polynucleäre Neutrophile 27%, Mononucleäre 6,3%, Myelocyten 1%, kleine Lymphocyten 45,7%, große 6,6%, dafür aber Mastzellen 0,3% und Eosinophile 13%. Die Lymphocyten nahmen relativ ab (8,5% kleine, 10,5% große), während Eosinophile (22%) und Mononucleäre (32,5%) zunahmen. Rippen, Sternum, Wirbel, Femur waren hochgradig sklerotisch.

Die Schlußfolgerungen, zu denen *Assmann* auf Grund seiner Fälle gelangt, seien als auch für aleukämische Myelose von Bedeutung hier angeführt:

1. Die diffuse Osteosklerose steht in Beziehung zu Allgemeinerkrankungen des blutbildenden Apparates.

2. Nach Analogie mit lokalen sklerotischen Bildungen bei entzündlichen Prozessen, bei mutiplen Myelosen [*Zahn*[34])] und der osteoplastischen Carcinose [*v. Recklinghausen*[35])] ist die Osteosklerose mit Wahrscheinlichkeit auch hier als sekundärer Vorgang auftzufassen.

3. Die primäre Erkrankung der blutbildenden Organe ist entweder eine leukämische oder bisher nicht aufgeklärter Natur. Es gibt Fälle mit nicht leukämischem, anämischem Blutbild, die sowohl den anatomischen Befunden, wie dem Wesen der Erkrankung nach die größte Übereinstimmung mit den leukämischen zeigen [kann z. B. für *Assmanns* Fall 2 und den späteren Fall von *Reiche*[36]) nicht in dem Maße anerkannt werden und bei den strengeren Kriterien, die wir heute an leukämische und aleukämische Formen stellen, auch nicht für viele andere Fälle z. B. *Baumgarten*, *Hammer*, *Nothnagel*; ergibt sich aber wesentlich zwangloser, wenn man an die engen Beziehungen der verschiedenartigen Blutkrankheiten untereinander denkt (s. oben unter Anämie)].

4. Für diese Fälle ist mit von *Baumgarten* die Osteosklerose als Vernarbungsvorgang eines vorangegangenen, dem leukämischen analogen Wucherungsprozesses zu betrachten.

*Naegeli*[5]) (S. 438), der auch einen Fall von Osteosklerose bei Myelose von *Donhauser*[37]) kennt, handelt die Fälle mit Osteosklerose unter den Atypien des Blutbefundes bei Myelosen ab. Da bei *Heuck* und einem Falle eigner Beobachtung nur eine Verdickung der Corticalis vorgelegen, sei dies keine wichtige Veränderung. Anders läge die Sache, wenn die Osteosklerose eine nahezu totale ist (*Schmorl, Nauwerk-Moritz, Assmann*). *Naegeli* bezweifelt, daß alle diese Fälle zur Leukämie gehören, weil hier auffallend niedrige Leucocytenwerte vorkommen und die myeloische Umwandlung der Organe zum Teil so gering ist, daß man weit eher an eine vikarierende Myelopoese denken muß. Sicheren Aufschluß dürfte wohl erst ein über Jahre beobachteter Fall geben (s. weiter unten).

Eine Osteosklerose bei einer akuten myeloischen Leukämie, die ein 10 Wochen altes Kind befiel und eine Dauer von 3 Wochen aufwies, beschreibt *Goodall*[38]).

*Hirschfeld* sagt in seiner Abhandlung[1]) (S. 161): „Interessant ist, daß in manchen Fällen (von aleukämischer Myelose) eine mehr oder weniger ausgesprochene Osteosklerose erwähnt wird, die bekanntlich auch sonst bei der Leukämie nicht gar so selten vorkommt, ohne daß man zur Zeit Näheres über ihre Ursache und ihre Bedeutung angeben könnte". Der erste seiner dort angeführten Fälle gehört ebenfalls hier hinein, da er bei einem submyelämischen Blutbefund stellenweise Osteosklerose aufweist. Leider fehlt der nähere Befund.

Viel mehr dem unseren und damit der typischen aleukämischen Myelose auch in dem Blutbild entsprechend ist der Fall von *Diel* und *Levy*[39]), die Leukocyten überschreiten 3,500 nicht, die anfangs zahlreichen Lymphocyten fallen analog stark ab; anfangs sind im wesentlichen nur die Mastzellen vermehrt, während später auch Myelocyten hinzukommen, ohne jedoch die unseren hohen Werte zu erreichen (vgl. dazu *Naegeli*). Die Dauer des Leidens betrug mindestens 10 Jahre. Milzpunktat und Sektionsprotokoll bestätigen die Diagnose. Auch hier fehlen leider nähere Angaben über die Ausdehnung des sklerosierenden Prozesses, doch ist sie nach dem Charakter des Markes nicht allzugroß (die Arbeit muß im Original nachgelesen werden).

*Bianchi* bemerkt ebenfalls[40]), daß bei aleukämischen Myelosen Osteosklerose sehr oft gefunden wird.

Den letzten mir zugänglichen Fall fand ich bei *Pastore*[41]). Er wies, ohne klinisch diagnostiziert zu sein, bei der Autopsie neben einer allgemeinen Lymphdrüsenschwellung, Schwellung von Milz und Leber, eine erhebliche Verdickung der Schädelknochendiploe und der Spongiosa des Skeletts auf. Die Trabekeln der Substantia spongiosa waren namentlich in der Nähe der Corticalis stark verdickt, die Markräume verengt. Das Knochenmark bot zahlreiche Erythroblasten sowie Myelocyten, das Blut zeigte ebenfalls Jugendformen der roten, während das (leider!)

nur post mortem untersuchte weiße Blutbild keine wesentliche Veränderung trug. *Pastore* hält die Osteosklerose für eine sekundäre Erscheinung und geht damit auf *Baumgarten* zurück; auch er kommt wie *Nauwerk* und *Moritz* zu dem Schlusse, daß klinisch die Osteosklerose aus dem Blutbild nicht zu erkennen sei. Überblicken wir das Resultat dieser Zusammenstellung, so sehen wir, daß in den engen Rahmen der Osteosklerose bei der typischen aleukämischen Myelose eigentlich außer unserem nur der Fall von *Diel* und *Levy*[39]) mit Sicherheit hineingehört. Mit diesen Fällen dürften auch die oben erwähnten Bedenken *Naegelis* zerstreut sein. Es war aber schon *Nauwerk*[33]) aufgefallen, daß die Fälle der Osteosklerose bei Leukämie sich durch eine im Verhältnis zu den gewöhnlichen Werten der weißen bei Leukämie ungewöhnlich niedrige Leukocytenziffer auszeichneten. Hiervon macht auch der später veröffentlichte Fall *Goodalls* keine Ausnahme. Zwischen diesen typisch leukämischen Formen mit aber dauernd niedrigeren Leukocytenwerten als sonst bei Leukämien auf der einen, den typisch aleukämischen auf der anderen Seite, bilden die Fälle von *Nauwerk*, *Askanazy*, *Hirschfeld* das Bindeglied (über den von *Pastore* läßt sich mangels näherer Angaben kein Urteil abgeben). Es ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß vielleicht durch die Einengung des Markes infolge der Sklerosierung eine Verminderung der Ausschwemmung der Zellen ins Blut oder eine Beschränkung des proliferierenden myeloischen Gewebes bedingt wird; doch ließe das die geringen Werte bei den aleukämischen Formen mit ihren enormen extramedulär myeloischen Meta- und Hyperplasien ungeklärt.

Es läßt sich überhaupt die Frage nach dem, was primär, was sekundär, oder ob beides kombiniert, nicht ohne weiteres beantworten. Dagegen, daß die Sklerose primär entsteht, spricht ihre geringe Ausdehnung trotz der langen Dauer in *Diel* und *Levys* Fall, andererseits kann sie in dem Fall von *Goodall* nicht sehr viel später entstanden sein. Auf jeden Fall kann man die enorme Hyperplasie des gesamten myeloblastischen Gewebes in den typisch aleukämischen Fällen wohl nicht mit *Naegeli* als vikariierende Metaplasie bei Osteosklerosen deuten.

Es wird sich wohl im wesentlichen um überhaupt keine grundsätzlich andere Entstehung der Osteosklerose bei leukämischen und aleukämischen Bluterkrankungen und bei andersartigen handeln, womit wir wieder auf *Assmanns* Folgerungen zurückkämen. Veröffentlichte doch auch *Reiche*[36]) einen Fall hochgradiger vermutlich luetischer Anämie mit Osteosklerose ohne charakteristisches weißes Blutbild außer einer bei normaler weißen Zahlen beträchtlichen relativen Lymphocytose (über 45%). Allerdings schließt hier das Fehlen der Sektion eine nähere Charakterisierung aus.

Die mannigfachen Deutungen, die die genannten Autoren bezüglich des Entstehens der Osteosklerose geben, lassen sich nicht zu Gunsten einer einzigen mit Sicherheit verwerfen. Am meisten für sich hat noch die Annahme einer Reizung des periostalen und endostalen osteoblastischen Gewebes, sei es durch den Markprozeß, sei es durch eine beiden gemeinsame Ursache. Daneben kann jedoch auch die Annahme eines Vernarbungsprozesses, die schon *Baumgarten* aufstellte, und für die neuerdings auch *M. B. Schmidt* in *Aschoffs* Lehrbuch sich wieder entscheidet, manches für sich in Anspruch nehmen (dafür könnten vielleicht die niedrigen Werte der Leukocyten bei Osteosklerose sprechen). Eine Entscheidung wird sich jedenfalls erst treffen lassen, wenn die osteosklerotischen Prozesse bei allen Erkrankungen des blutbildenden Apparates näher erforscht sind, und wenn über das Wesen der Osteosklerose selbst näheres bekannt ist. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß *Schlagenhofer*[42]) im Anschluß an eine ossefizierende Periostitis und Osteosklerose bei Carcinom die Osteosklerose als vielleicht eine Folgeerscheinung der Arsentherapie ansieht, da nach *Wagner* (Virch. Arch. 55) und *Gies* (Arch. f. exper. Path. 1878) Phosphor und Arsen in minimalsten Mengen knochenbildend wirken.

Bezüglich der Diagnose der Osteosklerose müssen wir, wie auch dieser Fall beweist, uns den Meinungen *Nauwerks*, *Pastores* und *Reiches* anschließen, daß die Osteosklerose zu keinem charakteristischen Blutbild führe, aus ihm also auch nicht erkannt werden könne. Am meisten scheint das Röntgenverfahren zu leisten, das bei den befallenen Knochen eine feine Marmorierung der Spongiosa zeigt (vgl. darüber ausführlich *Reiche*).

Über die Prognose läßt sich nicht viel sagen, solange uns über das nähere Wesen des Prozesses nichts bekannt ist. Daß sie zu einer Verschlimmerung des Krankheitsprozesses in den blutbildenden Organen und zu einer Beschleunigung des Endes führe, kann nach der langen Dauer der beobachteten Fälle von *Diel* und *Levy* und des unseren nicht angenommen werden.

Über die Therapie ist nichts bekannt.

Die zweite wesentliche Erscheinung, die der beobachtete Krankheitsfall darstellt, und die auch den Grund abgab zur Schilderung des Falles von *Bornée*, ist die Gicht, die früher bestanden hat, und die in unserem Falle durch die Sektion ihre Bestätigung fand. Aber auch der Fall von *Bornée* läßt nach der ganzen Beschreibung und der jahrelangen Dauer kaum einen Zweifel an dem Bestehen zu. Eigentümlich ist bei beiden Fällen das völlige Aufhören der Anfälle, während später die aleukämische Myelose auftritt. Bei O. St. könnte es dadurch erklärt werden, daß während des Krieges die Gicht überhaupt verschwunden sei; damit sind aber die anfallsfreien 7 Jahre seit seiner Beendigung

nicht erklärt, da die alten Gichtiker inzwischen ihre Anfälle auch wieder bekommen haben.

Die Beobachtungen über Fälle von Gicht und Leukämie sind nicht sehr zahlreich. *Minkowski* sagt daher schon[43]: „Die Zahl dieser Fälle ist in Anbetracht der Häufigkeit beider Krankheiten so gering, daß das Zusammentreffen nur ein zufälliges gewesen sein kann und nichts weiter beweist, als daß Leukämie und Gicht sich nicht unbedingt ausschließen".

Die 3 ältesten Fälle faßte *Ebstein*[44]) zusammen. Es ist dies zunächst der Fall von *Pribram* (Eulenburgs Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde Bd. 8, S. 408, 1886). Bei einem schweren Falle von lymphatischer Leukämie, die später unter den gewöhnlichen Symptomen zum Tode führte, traten schwere podagraähnliche Anfälle im Metatarsophalangealgelenk der großen Zehe auf, daß später aufbrach und deutlich Harnsäure enthaltende krümelige Massen entleerte. *Pribram* hält in vorsichtiger Weise eine Koinzidenz für möglich. Bei der ersten Beobachtung von Sir *Dyce-Duckworth* (die Gicht, deutsch von *Dippe* in Leipzig 1894, S. 131) fand sich ein Verhältnis der weißen zu den roten wie 1 : 5, neben starker Milz- und Lebervergrößerung; es trat in der linken großen Zehe ein akuter Gichtanfall auf, der auf Colchicum hin nach einigen Tagen verschwand; vor 1 Jahr war ein gleicher Anfall aufgetreten. Nähere Angaben über Blutbild und Vorkommen von Tophi sowie der Sektionsbefund fehlen leider.

Die zweite Beobachtung *Duckworths* betraf einen 65 jährigen Mann, der vor 4 Jahren an mehrfachen Anfällen von Gelenkgicht gelitten hatte; besonders die Gelenke der rechten Körperhälfte waren befallen. Tophi fanden sich an den Knöcheln und an beiden Ohren. Vor 18 Monaten traten bei einem Gichtanfall geschwollene Halsdrüsen auf. Die Drüsen wurden dicker, die Milz größer, die Leber ebenfalls, so daß nach 6 Monaten neben einer Zunahme der Leukocyten ein Lebertumor bestand; dazu trat ein neuer Gichtanfall in beiden Knien auf, der von einem starken Erguß begleitet war; nach 3 Monaten wieder Gichtanfälle mit heftigen Milzschmerzen und starker Schwellung der linken Achseldrüsen. Keine Sektion. Der Fall ist sehr dunkel, sicher ist nur die vor 14 Jahren bestehende Gicht, die sich durch die Tophi dokumentiert; über den Blutbefund ist überhaupt nichts gesagt.

*Ebstein* teilt selbst einen 4. Fall mit, wo im Verlaufe einer Leukämie mannigfache Gichtanfälle auftraten; doch sind diese weder durch Tophi, noch durch die Sektion bestätigt. *Ebstein* hält auch die Leukämie für fraglich (weiße 20 000, kein qualitatives Blutbild).

1902 teilte *Paschen*[45]) einen Fall mit, bei dem sich zu einer Gicht eine hochgradige myeloische Leukämie gesellte (weiße : roten = 1 : 4), indessen liegt auch hier keine Sektion und kein Tophibefund vor.

Bei *Parkers*[46]) Fall entsteht im Anschluß an Malariainfektion eine myeloische Leukämie (weiße 223 000, 71 000, 130 000 mit hohen Myelocytenwerten [30%]), in deren Verlauf eine durch Punktion von Uratdepots gesicherte Gicht sich beteiligt; dazu trat Albuminurie auf Grund einer Nierenschädigung auf. *Parker* ist noch ein Fall von *Roberts* bekannt, bei dem es nach Malariainfektion (nach *Parker* ist die Malaria ätiologisch von Bedeutung in 20% aller Fälle von Leukämie) zu einer Leukämie kam. Ein Jahr nach der Infektion trat eine Gicht auf. Auch hier fehlt leider jede nähere Angabe über die Art der Leukämie und die zeitliche Koinzidenz beider Krankheiten. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Gicht an zweiter Stelle erscheint, bleibt lediglich eine Annahme.

Ebenfalls völlig unzureichend sind die Angaben in dem Falle von *Becker*[47]). Eine Leukämie mit Milztumor wird durch Eisen und Arsen im Verein mit Röntgenstrahlen gebessert. Nach 14 Tagen traten Schmerzen am linken Rand des rechten Fußes, nach weiteren 14 Tagen ein typischer Gichtanfall in der rechten großen Zehe auf, die auch dick und gerötet war. Langsame Besserung.

Außer den bisher genannten finden sich bei *Glückmann*[49]) noch 3 Fälle von *Spitzer* (Deutsche Ärztezeitung 1900, H. 21—22) vermerkt, wo im Verlauf von Leukämie bzw. Pseudoleukämie mit mächtigen Milztumoren Gicht, und zwar in typischen Anfällen mit Tophibildung auftrat. Zu diesem kommt 1 Fall von *Fr. Müller*[49]), bei dem es sich um eine chronische lienale Leukämie handelt. In den letzten Jahren ihres Verlaufes kam es zu häufigen Gichtanfällen, deren Diagnose durch Kristalle von Mononatriumurat aus einem Ohrtophus gesichert wurde. Endlich führt *Glückmann* einen eigenen Fall lymphatischer Leukämie an, der bei der Sektion eine akute Omarthritis dextra uratica neben Harnsäureablagerungen in den Zehengelenken ergab.

Zu diesen Veröffentlichungen treten als 14. und 15. Fall der von *Bornée* und die eigene Beobachtung. Angesichts des dürftigen Ergebnisses ist es nicht wunderlich, daß wie schon *Minkowski* auch *M. B. Schmidt*[50]) zu der Äußerung kommt: „dieses Zusammentreffen (von Gicht und Leukämie) ist so selten, daß man zweifelhaft sein kann, ob wirklich ein innerer Zusammenhang und nicht ein Zufall vorliegt. Die 8 Fälle von Gicht bei Leukämie, die *Glückmann*[48]) zusammenstellte, sind größtenteils so unvollkommen untersucht, daß sich daraus kein Urteil über einen möglichen Zusammenhang gewinnen läßt“.

Ehe indes an eine Entscheidung herangegangen werden kann, ist es notwendig, darauf hinzuweisen, daß unter den genannten Fällen 2 Gruppen zu unterscheiden sind. Deren erste umfaßt die Fälle *Pribram*, *Duckworth* 1, *Ebstein*, *Roberts* (?), *Becker*, die 3 von *Spitzer*, den von *Friedrich Müller* und den *Glückmanns*; in die zweite reihen sich ein *Duckworth* 2, *Parker*, *Paschen*, *Bornée* und der eigene. Im 1. Falle

tritt mehr oder weniger sicher zu einer bestehenden Leukämie eine Gicht, darauf ist auch *Glückmanns* Arbeit gerichtet, im 2. tritt zu einer Gicht eine Leukämie, und zwar bei *Duckworth* 2, *Parker* und *Paschen* im Verlaufe der Krankheit noch durch Anfälle sich kennzeichnend, in *Bornées* und unserem Falle dagegen ist die Gicht latent geworden; bemerkt sei dabei noch, daß unser Fall eine typische aleukämische Myelose, der *Bornées* zumindest eine subleukämische ist.

Die Fäden, die in den Fällen der 1. Gruppe die beiden Krankheiten miteinander verknüpfen, liegen seit *Garrods* Fadenprobe, und seit *Mosler* und *Körner*[51]) und [52]) in durch Venaesectio gewonnenem Leukämikerblut Harnsäure nachwiesen, auf der Hand. Über das Verhalten der Harnsäure im Urin und — wesentlicher — im Blut bei Gicht und bei Leukämie, sind eine Menge von Arbeiten erschienen (vergl. darüber das allgemeine Literaturverzeichnis), die trotz mancher Widersprüche dennoch eine Reihe von Ergebnissen brachten. *Brugsch-Schittenhelm*[53]) fanden unter 42 Fällen der Literatur in 43,4% übernormale Werte der Harnsäureausscheidung; in 2 anderen Fällen fanden sie 7,5 mg% bzw. 7 mg% Harnsäure, also deutliche Erhöhung, im Blut. *Magnus-Levy*[54]) fand ebenfalls bei 2 Fällen chronischer und 3 Fällen akuter Leukämie 3 mal Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut, und zwar in einem Falle sogar 22,4 mg%. *Klemperer*[55]) fand in einem anderen Falle 9,85 mg%. Seit der Aufdeckung der Zusammenhänge des Nucleinstoffwechsels besteht kein Zweifel mehr daran, daß die hohen Harnsäurewerte aus dem enormen Zerfall der Kerne der weißen Blutkörperchen resultieren. Daß indes keine Parallele zwischen Zahl der weißen und Harnsäurewerte im Blut besteht, braucht nicht zu verwundern, da wir ja über den Mechanismus dieser Zerstörung keinen Anhalt haben und nicht wissen, wo und zu welcher Zeit sie statthat. Daß sie nicht allein im Blut vor sich gehen kann, zeigt der hohe Harnsäurewert von 10, 9,5 und 8 mg%, in unserem Falle aleukämischer Myelose, wo die Zahl der weißen im Blut kaum den Wert rechtfertigen kann. Bei Röntgenbestrahlung ergibt sich indes mit dem Abfall der weißen eine enorme Zunahme der Harnsäure, ein Zeichen des Kernzerfalls.

Bei dieser hochgradigen Urikämie ergibt sich leicht die Gefahr eines Ausfallens der Harnsäure in den Geweben. *Ebstein* erwähnt[44]) das Vorkommen von Steinen in den Harnwegen oder von harnsauren Niereninfarkten in 12 Fällen. Doch sind die Infarkte niemals nekrotischen Ursprungs, wie man sie bei Gicht häufig findet, sondern sie bestehen mit *M. B. Schmidt*[50]) (S. 291) lediglich aus Sphärolithen, wie man sie auch bei Neugeborenen findet, ohne Beziehung zum umgebenden Nierenparenchym zu erhalten; sie können daher auch gelegentlich durch die Harnsäure herausgespült werden und der Anlaß zu einer Steinbildung in den harnabführenden Wegen werden [vgl. auch *M. B. Schmidt*[56])].

Gelegentlich kann es infolgedessen sogar zu einer Infektion des Nierenbeckens kommen, wie 2 Fälle von *Funk*[57]) und *Israel*[58]) beweisen. Auf Grund dessen kommt *Ebstein*[44]) zu den Schlußfolgerungen, daß der Zerfall der weißen Blutkörperchen bei der Leukämie wohl die Ursache von Harnsäure- und Uratkonkrementen, also auch von Niereninfarkten und Urolithiasis werden kann, nicht indes von der primären Gelenkgicht.

Seit *Garrods* Fadenprobe gilt allgemein, daß die Harnsäure im Blut von Gichtikern vermehrt sei; auch *von Noorden*[59]) erwähnt, daß die Harnsäure des Blutes bei der Gicht in der Regel vermehrt ist. Auch neuere Untersuchungen von *Gudzent*[60]) stellen bei Gichtikern höhere Blutharnsäurewerte fest; an anderer Stelle[61]) dagegen erwähnt er, daß auch bei schwerer Gicht gelegentlich normale oder gar unternormale Werte vorhanden sind. In der Regel ist vor und während des Anfalles eine Erhöhung des Blutharnsäurespiegels zu beobachten, die nach dem Anfall abfällt, um dann wieder anzusteigen [*Gudzent*[60])]. Die Ausscheidung der Harnsäure im Urin verhält sich nicht parallel, sondern reziprok.

Für die Erklärung der komplizierten Zusammenhänge sind eine Reihe von Experimenten von Bedeutung, die *Gudzent* mit anderen anstellte[60]). Nach künstlicher Injektion von Nucleinsubstanzen (z. B. Natrium nucleinicum) fand sich beim Gesunden ein Anstieg und Abfall der Blutharnsäurekurve, der der Ausscheidung im Urin nahezu parallel ging. Bei 2 Fällen von Leukämie, darunter einer myeloischen, existierte ein im wesentlichen gleiches Verhalten, das nur durch eine gewisse Verzögerung von Anfall und Abstieg ausgezeichnet war. Bei der Gicht ergab sich dagegen eine deutliche Störung. Beachtet man ferner, daß in fast allen Fällen neben dem höheren Blutharnspiegel bei Leukämikern auch eine erhöhte Ausscheidung der Harnsäure im Urin besteht, bei der Gicht dagegen nicht (s. oben), so ist damit im wesentlichen eine Erklärung für die Seltenheit des Vorkommens von Urolithiasis und erst recht von Gicht im Verlaufe einer Leukämie gegeben: Die im Überschuß gebildete Harnsäure wird eben auf normale Weise ausgeschieden. Es bedarf also noch eines besonderen Momentes, um eine Gicht bei einer Leukämie hervorzurufen.

Bei der Ungeklärtheit der ganzen Frage des Gichtproblems [vgl. darüber *M. B. Schmidt*[50]), S. 290], die sich heute hauptsächlich um 3 Namen gruppiert, ist die Beantwortung nicht leicht gemacht. *Brugsch-Schittenhelm*[62]) nehmen eine Fermentstörung in der Bildung und Zerstörung der Harnsäure an, nach *Gudzent*[61]) hält eine primäre Gewebsänderung (Uratohistechie) die Harnsäure zurück, während *Thannhauser*[63]) die alte Theorie *Garrods* wieder aufgenommen hat und eine primäre Insuffizienz der Niere annimmt. Ob diese von dem Organe selbst ausgeht, oder von einem übergeordneten nervösen Zentrum, läßt *Thannhauser* dabei unentschieden. Welche dieser Theorien oder

ihrer Kombinationen, welche neue Theorie über das Wesen der Gicht auch ihre Richtigkeit erweisen wird, für unsere Frage kann man in allen Fällen wohl sagen, daß eben diese „Gichtnoxe“ noch zu der Leukämie hinzutreten muß, um eine wirkliche Gicht hervorzurufen, daß sie aber in der Harnsäureüberproduktion der Leukämie wohl ein stark förderndes Moment zu erwarten hat [s. darüber auch *Becker*[47])].

Erwähnt sei noch, daß *Brugsch*[62]) auf Grund des fast regelmäßig dem Harnsäure — parallel erhöhten Xanthinbasenspiegels die Annahme aussprach, daß die „Purinämie“ bei der Leukämie im Gegensatz zur gichtischen „Urikämie“ nicht zur Ausfällung der Urate in den Geweben führe, eine Annahme, die er später[53]) (S. 118) auf Grund der Beobachtungen *Gudzents*[64]) wieder zurückzog. Die Erscheinung wird durch die fast normale Funktion der Nieren bei unkomplizierter Leukämie im Verein mit *Gudzents* anderen Beobachtungen[61]) viel einfacher erklärt.

Übrigens findet sich ein erhöhter Blutharnsäurespiegel nicht nur bei Leukämie, sondern auch bei Nephritis, Pneumonie, Infektionskrankheiten und auch in vielen Fällen neuerdings von *Gudzent*[64]) untersuchter älterer Lues, Tabes, Paralyse, Tuberkulose. Für diese erhebt sich also die Frage ihrer Komplikation mit Gicht in gleicher Weise wie für die Leukämie. (Vgl. darüber *Friedr. Müllers* Beobachtung eines längere Zeit an gichtischen Anfällen leidenden Patienten, bei dem es unmittelbar im Anschluß an eine Pneumonie zu einem Anfall kam[49]).

Eine ganz andere Form nimmt die Fragestellung an, wenn eine Gicht sich mit einer leukämischen Erkrankung kompliziert. Hierher gehören die Fälle *Duckworth* 2, *Paschen*, *Parker*, *Bornée* und der unsere; in den beiden ersten handelt es sich dabei um zeitliche Koinzidenz, während bei den beiden letzteren die Gicht während des Verlaufes der Leukämie keinerlei Erscheinungen mehr macht. Während *Paschen*[45]) mit *Ebstein*[44]) infolge des Mangels eines plausiblen Grundes und a priori auf Grund des seltenen Vorkommens einen Zusammenhang nicht erblicken kann, bleibt doch zu bedenken, daß die Lehre vor allem von der aleukämischen Myelose und noch mehr ihre Diagnose immerhin noch jung ist und diese in manchen Fällen überhaupt nicht gestellt wird. Auffallend ist jedenfalls das Aufhören jeglicher Anfälle während des Bestehens der aleukämischen Myelose in den beiden letzten Fällen; es ist aber letzten Endes eine ziemlich grobe Vorstellung, daß damit auch die „Gichtnoxe“ völlig verschwunden sei, ohne außer der Tophi irgendwelche Nachwirkungen zu hinterlassen. Wie überhaupt die „Gichtnoxe“, dabei ist gleich, in welcher Form sie existiert, eine besondere Affinität zu Gelenken und Knochen aufweist, ist durchaus auch eine Beeinflussung des leukoblastischen Apparates möglich. Leider ist über die Zusammensetzung der zelligen Elemente des Blutes bei der Gicht wenig bekannt, woraus *Grawitz*[27]) (S. 775) schließen zu können glaubt, daß wesentliche Ände-

rungen der Blutmischung durch den gichtischen Prozeß nicht bedingt werden. Dagegen spricht in diesem Sinne einer Beeinträchtigung eine Beobachtung von *v. Noorden*[59]) (S. 174), der bei 2 Fällen von Gicht im Gegensatz zum Gesunden bei reichlicher Nucleinzufuhr keine Steigerung der Leukocytenzahl feststellen konnte. Vielleicht hat auch die Annahme *Magnus Levys*[65]) ihre Richtigkeit, der im Anfall häufige Erhöhung des Urobilingehaltes im Urin fand, die er auf hämolytische Vorgänge zurückführt; sie würde rückwirkend eine Reizung des blutbildenden Gewebes hervorrufen müssen, was wiederum eine Stütze unserer Vermutung sein würde.

Bezüglich der Prognose und Therapie der aleukämischen Myelose wie der Myelose überhaupt ist wenig zu sagen. Eine Heilung ist ausgeschlossen, die öfter vorgenommene Milzexstirpation führt fast augenblicklich zum Tode. Arsen vermag vorübergehend auf die Anämie bessernd zu wirken und dadurch das Ende vielleicht etwas hinauszuschieben, erfolgt doch in den meisten unkomplizierten Fällen der Tod an Anämie; Röntgenstrahlen vermögen den Milztumor vorübergehend zu verkleinern und so eine leichte Besserung herbeizuführen. Daneben ist vor allem für Hebung des Allgemeinzustandes zu sorgen. Vielleicht sind noch Blutinjektionen zu versuchen, doch meist ebenfalls wie in unserem Falle ohne große Aussicht auf Erfolg. Das den Röntgenstrahlen ähnlich wirkende Thorium X, das intravenös gegeben wird, wie auch Atoxyl und Benzol (6 g pro die als Öl ins Rektum) haben sich nicht bewährt und sind verlassen. [Über Benzol vgl. dagegen *Bérat*[16])].

Es bleibt mir zum Schluß dieser Abhandlung die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat *Hoffmann* für die Überlassung des Falles meinen tiefsten Dank auszusprechen. Ich kann ferner die Förderung dieser Arbeit durch den Assistenten an der Klinik Herrn Dr. *Pfeffer* und durch Herrn Dr. *Schleussing*, der mir in freundlicher Weise das Sektionsprotokoll überließ, nicht unerwähnt lassen. Ich bin beiden Herren ebenfalls zu warmem Dank verbunden.

---

## Literatur.

[1]) *Hirschfeld, A.*, Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. **80**, Heft 1/2, S. 126. 1914. — [2]) *Hirschfeld, H.*, Lehrbuch der Blutkrankheiten. Berlin: Hirschwald 1918. — [3]) *Diel* u. *Levy*, Beitrag zum Studium der aleukämischen Myelose. Zeitschr. f. klin. Med. **86**, 140. 1918. — [4]) *Levy. M.*, Zur Diagnose der aleukämischen Myelose nebst kurzen Bemerkungen über Theorie und Verlauf. Folia haematol. **25**, Heft 2, S. 63—70. 1920. — [5]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Vereinigung wissenschaftlicher Verleger Berlin u. Leipzig 1919. — [6]) *Naegeli*, Leukämie und Pseudoleukämie in Nothnagels spezieller Pathol. u. Therapie 1908. — [7]) *Bornée*, Ein Fall von aleukämischer Myelose. Inaug.-Diss. Göttingen, März 1921. — [8]) *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Vereinigung wissenschaftlicher Verleger, Berlin u. Leipzig 1922. — [9]) *Türk*, Vorlesungen über

klinische Hämatologie. Wien u. Leipzig: Braumüller 1904 und 1912. — [10]) *Masing*, Zur Leukanämiefrage. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. 1903. — [11]) *Magnus-Alsleben*, Über einen Fall von Leukanämie. Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. — [12]) *Martelli*, Über die Leukanämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. 1914. — [13]) *Symmers Douglas*, Leukanämie. Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 156. 1921. — [14]) *Luce*, Über Leukanämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903 — [15]) *Zypkin*, Über die akute aleukämische Myelose und die Beziehungen zwischen den Blutkrankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**. 1912. — [16]) *Irén Bérat*, Zur Frage der Leukanämie. Orvosi hetilap. **64**, Nr. 36, S. 360—362. 1920. Ref. Kongreß-Zentralbl. **18**, Heft 1, S. 117. 1921. — [17]) *Meyer* u. *Heinecke*, Über den Färbeindex von roten Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr. **17**. 1906. — [18]) *Türk*, Über den Färbeindex von roten Blutkörperchen. Münch. med. Wochenschr. **71**. 1910. — [19]) *Plehn*, Einige seltene Fälle von Erkrankungen der blutbereitenden Organe. Dtsch. med. Wochenschr. **8**. 1913. Fall 2. — [20]) *Labbe, Marcelet et Baumgartner*, Sur un cas de Leucémie embryonnaire aigué avec anémie pernicieuse. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris. **30**, Nr. 18, S. 934 bis 940. Ref. Kongreß-Zentralbl. **5**, 443. 1913. — [21]) *Ebstein*, Akute Leukämie und Pseudoleukämie. Arch. f. klin. Med. **44**. 1889. — [22]) *Hittmayer*, Über akute Myelose. Zeitschr. f. klin. Med. **97**, Heft 1/3, S. 138—146. 1923. — [23]) *Hittmair*, Über akute Myelose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, Heft 3 u. 4, S. 148—164. 1922. — [24]) *Ghiron*, Varieta cliniche della leucemia acuta. Policlinico, sez. med. **30**, Heft 7, S. 317—330. 1923. — Ref. Kongreß-Zentralbl. **30**, Heft 10, S. 466. 1923. — [25]) *Weinberg*, Über die akute Myeloblastenleukämie. Folia haematol. **28**, Heft 3, S. 257—280. 1923. Ref. Kongreß-Zentralbl. **29**, 536. 1923. — [26]) *Litten*, Über einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von perniziöser Anämie usw. Berlin. klin. Wochenschr. **20**. 1877. — [27]) *Grawitz*. Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig: Thieme 1911. — [28]) *Ellermann*, Über das Wesen der essentiellen perniziösen Anämie. — Dtsch. med. Wochenschr. **18**. 1912. — [29]) *Reichmann*, Über eine unter dem Bilde der Anämie pseudoleukaemica infantum verlaufende Leukämie. Münch. med. Wochenschr. **70**, Nr. 8, S. 239—240. 1923. — [30]) *Zuccola*, Su due casi die leucemia acuta. Policlinico, sez. med. **28**, Heft 3, S. 116—122. 1921. Ref. Kongreß-Zentralbl. **14**, Heft 512. 1921. — [31]) *Minot* u. *Buckmer*, Erythemia (Polycythemia rubra vera) The development of anemia, the relation to leucemia, consideration of the basal metabolism, blood formation and fragility of the red cells. Americ. journ. of the med. sciences **166**, Nr. 4, S. 469—489. 1923. Ref. Kongreß-Zentralbl. **32**, M. 5, S. 300. — [32]) *Assmann*, Beitr. z. osteosklerotischen Anämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**, 565. 1907. — [33]) *Nauwerk* u. *Moritz*, Atypische Leukämie mit Osteosklerose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **84**, Heft 5/6. 1905. — [34]) *Zahn*, Beiträge zur Geschwulstlehre. 1. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **22**, 1. 1885. — [35]) *v. Recklinghausen*, Über Ostitis, Osteomalacie und osteoplastische Carcinome. Festschr. f. R. Virchow zu seinem 71. Geburtstag 1891. — [36]) *Reiche*, Osteosklerose und Anämie. Münch. med. Wochenschr. **28**, 944. 1915. — [37]) *Donhauser*, The human spleen as a hämatoplastik organ, as exemplified in a case of splenomegaly with sklerosis of the bone Marrow. Journ. of exp. med. 1908, S. 559. — [38]) *Goodall*, Acute Myelocythemia associated with osteosklerosis and other unusual features occuring in an infant. Edinburgh med. journ. **8**, 500—507. 1912. — [39]) siehe unter 3. — [40]) *Bianchi*, Splenomegalia mieloide aleucemica. Hämatologia. Arch. di anatologia i sierologia **65**, 2. 1921. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **32**. 1921/22. — [41]) *Pastore*, Pseudoleucaemia e Osteosklerosi Policlinico, sez. med. **29**, 11, 1595 bis 1609. 1922. Ref. Kongreß-Zentralbl. **26**, 380. 1922. — [42]) *Schlagenhofer*, Zeitschr. f. Heilk. **25**, H. 4. 1904. — [43]) *Minkowski*, Die Gicht. Nothnagels Pathologie und Therapie S. 202. — [44]) *Ebstein*, Über die Beziehungen der sogenannten harnsauren

Diathese zur Leukämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **154**, 349. 1898. — [45]) *Paschen*, Demonstration von Gichtpräparaten zu einem Fall von Leukämie. Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 1069. — [46]) *Parker*, A case of spenic Leukaemia complikated with Gout and Albuminuria. Brit. med. journ. **1**, 1170. 1907. — [47]) *Becker*, Zusammenhang zwischen Leukämie und Gicht? Therapie d. Gegenw. 1908, S. 95. — [48]) *Glückmann*, Leukämie und Gicht. Inaug.-Diss. Berlin 1910. — [50]) *Leydens* Ernährungstherapie, II. Aufl. 1903, S. 238. — [49]) *Schmidt, M. B.*, Die Gicht in Krehl Marchands Handbuch der allgem. Pathologie III, 2. — [51]) *Mosler* u. *Körner*, Zur Blut- und Harnanalyse bei Leukämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **25**, 143. 1862. — [52]) *Mosler*, Klinische Studien über Leukämie. Berlin. klin. Wochenschr. 1864, S. 129. — [53]) *Brugsch Schittenhelm*, Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena: Verl. Fischer 1910. — [54]) *Magnus-Levy*, Über den Stoffwechsel bei akuter und chronischer Leukämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **152**, 107. 1898. — [55]) *Klemperer*, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Dtsch. med. Wochenschr, 1895, Nr. 40. — [56]) *Schmidt*, M. *B.*, Über Harnsäureinfarkt nach Zellzerfall. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **16**. 1913. — [57]) *Funck*, Zum Verständnis der Besserung der Leukämie durch intercurrente Infektionen. Berlin. klin. Wochenschr. **40**. 1906. — [58]) *Israel*, Chirurgische Klinik der Harnkrankheiten. Berlin 1901. — [59]) *Von Noorden*, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels II. Bd. S. 161. Berlin: Hirschwald 1907. — [60]) *Gudzent, Mase, Zondek*, Zum Harnsäurestoffwechsel beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. **86**, 36. 1918. — [61]) *Gudzent, Wille, Keeser*, Experim. Beiträge zum Wesen der Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. **90**, 147. 1900. — [62]) *Brugsch*, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **6**, 278. — [63]) *Thannhauser*, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Therapeutische Halbmonatshefte 1921, S. 717. — [61]) *Gudzent*, Physikal.-chem. Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blut. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, Heft 6, S. 472. — [65]) *Magnus Levy*, Die Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. **36**, 353. 1899.

(Verzeichnis der in der Arbeit verwendeten aber numerisch nicht angeführten Literatur.)

*Cohnheim*, Pseudoleukämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. — *Lubarsch-Ostertag*, Ergebnisse der Pathologie. IX, 2, 1903, S. 281. 1880. — *Sternberg*, Über sog. Pseudoleukämie (Übersichtsreferat). Verhandl. d. dtsch. ptahol. Ges. 1912. — *Kraus*, Ein Fall von Splenomegalie. Berlin. klin. Wochenschr. 50/51, 1421—23. 1913. — *Chosrojeff*, Myelosis Aleukaemica acuta mikromyeloplastika. Folia haematol. **20**, 1915. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **27**. 1916. — *Von Domarus*, Die Leukämie in Kraus-Brugsch spez. Pathol. u. Therapie inn. Krankh. 1919. — *Döneke*, Über Myeloide Leukämie im Senium. Med. Klinik 1630, 781—82. 1920. — *Haller* u. *Haumeder*, Kurze Betrachtung zur Klinik der Leukämien und Leukocythosen. Wien. Arch. f. klin. Med. **5**, Heft 2/3, S. 357—72. 1923. — *Mainardt*, Akute Myelogenous leukaemia (Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, Nr. 4, S. 238—39. 1921). Ref. Kongreß-Zentralbl. **17**, 114. 1921. — *Eichhorst*, Über eigentümliche Knochenmarksbefunde bei Chloroleukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, Heft 314, S. 129—145. 1921. — *Blanckenhorn* u. *Goldblatt*, Aleukkaemic leukaemia, with unusual skin manifestations. Report of case. Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, Nr. 9, S. 583—587. Ref. Kongreß-Zentralbl. **18**. 1921. — *Rosenthal*, Some atypical cases of leucaemia. Med. klin. of North Americ New York Number. **4**, Nr. 5, S. 1607—1637. 1921. Ref. Kongreß-Zentralbl. **18**, 392. 1921. — *Herzog*, Beziehung der akuten Leukämie zur akuten Aleucie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 320—333. 1921. — *Paisseau* et *Alcheck*, Un cas de leucémie eiguë aplastique à cellules indifférencées. Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris. **37**, Nr. 31, S. 1424—1435. 1921. Ref. Kongreßzentralbl.

**21**, 371. 1922. — *Zurhelle*, Über Hauterscheinungen bei Erkrankungen des myeloischen Systems (myelogene Leukämie, Chlorome, Myelome). Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 48, S. 1610—1612 und Nr. 51, S. 1715—1716. 1922.

Ältere Literatur über Osteosklerose.

*Heuck*, Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichen Blut- resp. Knochenmarksbefund. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **78**, 281. 1879. — *Neumann*, Über leuk. Knochenaffektion. Berlin. Klin. Wochenschr, **20**, 281. 1880. — *Nothnagel*, Über eine eigentümliche Knochenmarkserkrankung (Lymphadenia ossium). Festschrift f. Rudolf Virchow **2**, 153. 1891. — *Hammer*, Primäre sarcomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**, 280. 1894. — *Baumgarten*, Myelogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgem. Osteosklerose. Arbeiten aus dem pathol. Institut Tübingen **2**, 499. 1899. — *Schwarz*, Ein Fall von Leukämie und Riesenzellenembolie und allgemeine Osteosklerose. Zeitschr. f. Heilk. Abtlg. f. pathol. Anat. **22**, 294. — *v. Jacksch*, Multiple Periostaffektion und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Zeitschr. f. Heilkunde, Abtlg. f. inn. Med. **22**. — *Schmorl*, Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose. Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 537.

Literatur über Anämie.

*Paltauf* u. *Sternberg*, In Krehl-Marchands Handb. d. allgem. Pathologie II, 1.

Literatur über Harnsäure bei Leukämie und Gicht.

*Salkowski*, Beitr. zur Kenntnis bei Leukämie Virch.Arch.f. pathol. Anat. u. Physiol. **50**, 174. 1870. — *Stadthagen*, Über das Vorkommen der Harnsäure in verschiedenen tierischen Organen, ihr Verhalten bei Leukämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **109**, 390. 1887. — *Mathes*, Zur Chemie d. leuk. Blutes. Berlin. klin. Wochenschr. **23** u. **24**. 1894. — *Jacob*, Über Harnsäure, Xanthinbasen und Leukocytosen bei einem mit Organextrakten behandelten Fall von Leukämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 641. — *Kolisch* u. *Stejskal*, Durch Blutzerfall bedingte Veränderungen des Harns. Zeitschr. f. klin. Med. **27**. 1895. — *Jolles*, Auftreten von Nucleohiston bei Pseudoleukämie. Zeitschr. f. klin. Med. **34**, 53. 1898. — *Stejskal* u. *Erben*, Klinisch-chemische Studien. Zeitschr. f. klin. Med. **39**. 1900. — *Rosenberger*, Über die Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung während der Behandlung 2 Leukämiker und eines Falles von Pseudoleukämie mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. **5**, 209. 1905. — *Rosenbaum*, Über die Harnsäureausscheidung bei einem mit Röntgenstrahlen behandelten Leukämiker. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie **11**, 648. 1909. — *Löwit*, Leukocytenformen, Leukocytosen, Leukämie, Pseudoleukämie im Lubarsch-Ostertags Ergebnissen VII, S. 83. — *Gauldi*, Ausscheidung von Alloxurkörpern und die Beziehung derselben zur Blutmischung bei Leukämie mit Behandlung durch Röntgenstrahlen. Folia haematol. **8**, 65. 1909. — *Zuccola*, Harnsäureausscheidung bei Leukämie unter dem Einfluß der Radiotherapie. Folia haematol. **8**, 65. 1909. — *Rotky*, Beiträge zur Pathologie des Nucleinstoffwechsels. Arch. f. klin. Med. **98**, 1910. — *Rosler* u. *Jarczyk*, Über die Wirkung von Atophan bei chronischer myeloischer Leukämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 573—592. 1912. — *Plasch* u. *Karczag*, Über Thorium X-Wirkung. Münch. med. Wochenschr. **59**, 1363—1366 und 1442—1444. 1912. — *Nowaczynski*, Über den Einfluß des Thorium X auf die Harnsäureausscheidung bei Leukämie. Strahlentherapie **1**, 342—346. 1912. — *Goodall*, Nitrogenous metabolism in a case of myelogenous leukemia. Boston med. and surg. journ. **170**, Nr. 21 S. 789 bis 790. 1914. Ref. Kongreß-Zentralbl. **11**. 1914.

Weitere Literatur siehe bei *Krehl-Marchand*, *Naegeli* (5 u. 6), *Grawitz* (27), *Türk* (19), *Kaufmann* (8), *Brugsch Schittenhelm* (53).

(Aus der I. Inneren Abteilung [Geh. Rat Prof. *L. Kuttner*] und der chem. Abteilung [Prof. *J. Wohlgemuth*] des städt. Rudolf Virchow Krankenhauses zu Berlin.)

# Beitrag zur Leberfunktionsprüfung mittels Kohlehydratbelastung unter besonderer Berücksichtigung der Galaktose und ihrer Einwirkung auf den Blutzuckerspiegel.

Von

**Dr. G. Noah,**

Assistenzarzt.

*(Eingegangen am 21. Mai 1926.)*

Diejenigen experimentellen und klinischen Untersuchungen, die die *Erforschung des Kohlehydratstoffwechsels* der normalen sowie pathologisch veränderten *Leber* durch Belastungsproben bezweckten, bedienten sich im wesentlichen dreier Stoffe: der *Dextrose*, der *Lävulose* und der *Galaktose*. Man suchte diese Partialfunktion der Leber sowohl am intakten wie am lebergeschädigten Tier zu erforschen, versuchte weiterhin festzustellen, wie sich die isolierte und in verschiedenen Lösungen befindliche Leber bei Zusatz der oben genannten Kohlehydrate bezüglich der Aufnahme derselben und ihrer Umwandlung zu Glykogen verhielt.

Zwischen *Dextrose* und *Lävulose* einerseits, der *Galaktose* andererseits besteht insofern ein prinzipieller *Unterschied*, als der normal funktionierenden tierischen Leber Dextrose und Lävulose als direkte Glykogenbildner dienen, während Galaktose wohl in Glucose überführt werden muß, um in den Leberzellen als Glykogen aufgestapelt werden zu können. [*Abderhalden*[1])]. Völlig gesichert ist die Notwendigkeit dieser Übergangsstufe allerdings nicht[2]). Nur beim Diabetiker hat *Worm-Müller*[3]) den Übergang von Galaktose in Glucose wahrscheinlich gemacht, da im Harn die Galaktose als Glucose erschien.

Während durch *Isaacs*[4]) Untersuchungen festgestellt worden ist, daß Lävulose außerordentlich leicht von den Leberzellen aufgenommen und als Glykogen deponiert wird, liegen die Verhältnisse hinsichtlich der *Galaktose* anders. Allerdings sind die Ansichten über die Assimilationsgrenze für diesen Zucker geteilte. *Voit*[5]) sowie *Kausch* und *Socin*[6]) haben nachgewiesen, daß ein im Hungerzustande befindlicher Hund bei Fütterung von Galaktose seine Glykogendepots in Leber und Muskeln aufzufüllen imstande ist. Nach *Brocard*[7]) ist die Verwertung von Galaktose und Fructose gleich gut. Die meisten übrigen Autoren aber sind

doch der Meinung, daß Galaktose schlechter von den Leberzellen aufgenommen wird, als Lävulose und Dextrose [*Hofmeister*[8]), *Strauß*[9])].

In diesem Sinne scheinen auch Versuche an der überlebenden Leber zu sprechen. *Isaac* und *Adler*[10]) haben in einem derartigen Versuche keine Abnahme der Galaktose, die der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt war, feststellen können und daraus den Schluß gezogen, daß die Leber Galaktose schlecht verwerten kann. Das Gleiche hatte bereits *Barrenscheen*[11]) konstatiert. Immerhin muß in Betracht gezogen werden, worauf *Abderhalden*[1]) hinweist, daß die Ergebnisse dieser Versuche nicht unbedingt auf die Verhältnisse der in situ belassenen Leber zu übertragen sind, zumal man daran denken muß, daß bei der Funktion der Leber das Zusammenarbeiten mit anderen Organen von Wichtigkeit ist.

Weiterhin müssen hier die Arbeiten *Hamburgers* und *Brinkmanns*[12]) berücksichtigt werden, die zeigten, wie sehr die Ergebnisse der an überlebenden Organen ausgeführten Versuche von der Zusammensetzung der Durchströmungsflüssigkeit abhängig sind. Bei Versuchen an der Froschniere beispielsweise hat sich gezeigt, daß am wenigsten Glucose ausgeschieden wurde, sofern die Durchströmungsflüssigkeit Kalium und Calcium in einem bestimmten Verhältnis enthielt, während andere Zuckerarten bei genau der gleichen Versuchsanordnung nicht verwertet wurden; Galaktose wurde teilweise zurückgehalten.

Der Beweis dafür aber, daß der normale Organismus eine bestimmte Menge *Galaktose* zu *assimilieren* vermag, ist unzweideutig darin zu erblicken, daß, worauf später eingegangen wird, bei bestimmten Erkrankungen die Toleranz für diesen Zucker außerordentlich sinkt.

Um etwa 20% erhöht ist sie dagegen, wie *Hohlweg*[13]) feststellen konnte, bei Muskelarbeit. Auch steigt die Toleranz während der Menstruation. *Rowe*[13a]) ist der Ansicht, daß die Galaktoseverwertung des Menschen von Alter, Körper, Oberfläche, Gewicht unabhängig ist, dagegen Frauen im allgemeinen eine etwas höhere Toleranz haben als Männer.

Auf zweierlei Wegen ist versucht worden, einen Einblick in den Kohlehydratstoffwechsel der Leber nach Belastung mit Dextrose, Lävulose und Galaktose zu gewinnen. Erstens durch *Feststellung* derjenigen *Menge von reduzierender Substanz, die mit dem Harn ausgeschieden* wurde, zweitens durch Blutzuckerbestimmung resp. *Darstellung der Blutzuckerkurve*, die durch Analysen in regelmäßigen Abständen gewonnen wurde. Meist wurden die oben genannten Zuckerarten oral verabfolgt, von einzelnen Autoren wurden jedoch auch intravenöse Injektionen vorgenommen.

Die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel nun, die sich nach alimentärer Belastung mit den betreffenden Stoffen bei Tieren, deren Leber experimentell geschädigt ist, sowie bei leberkranken Menschen zeigen,

lassen theoretisch verschiedene Deutung zu. Die nachweisbaren Anomalien können allerdings nur dann auf eine gestörte Leberfunktion bezogen werden, wenn pankreatogene und innersekretorische, insbesondere thyreogene, Dysfunktionen sowie Störungen im vegetativen Nervensystem nicht vorliegen. Bei Beurteilung von evtl. auftretenden Glykosurieen ist auch in Betracht zu ziehen, daß der Nierenfunktion eine bestimmte Rolle dabei zukommt. Nur durch Blutzuckerbestimmungen ist diese renale von der hepatogenen Komponente zu trennen.

Die Annahme liegt nahe, daß bei Erkrankungen des Leberparenchyms eine seiner wichtigsten Funktionen, die *Umwandlung* nämlich der ihr durch die V. portae zufließenden *Glucose* zu *Glykogen* gestört ist, resp. diese Umwandlung nicht rasch genug vollzogen werden kann. Auch kann das Aufnahmevermögen der Leberzellen gestört sein durch ungenügende resp. verlangsamte Zelltätigkeit, worauf insbesondere *Pollak*[14]) hinweist. Die Fähigkeit der Glykogenfixierung dureh die übrigen hierfür in Betracht kommenden Körperzellen vermag nur in sehr beschränktem Ausmaße regulierend einzugreifen, kommt vor allem auch nur für die Verwertung von Dextrose in Betracht. Sicherlich besteht auch eine gewisse Abhängigkeit von dem Glykogengehalt der Leberzelle an sich: stark glykogenbeladene Zellen werden ein Überangebot von Zucker durch Nahrungsaufnahme in anderer Weise verwerten als glykogenarme Zellen. Von diesem Gesichtspunkt aus wird auch die von einigen Autoren betonte Abhängigkeit der Blutzuckerkurve resp. Glykogenie nach Belastung mit Glucose von der vorausgegangenen Ernährung und dem Ernährungszustande der Patienten verständlich.

Bei manchen Lebererkrankungen, besonders bei Fällen von chronischer Cholelithiasis, mit gestörter Kohlehydratverwertung ist auch an eine mangelhafte Funktion des Pankreas als Ursache der Störung zu denken.

Die unter normalen Verhältnissen in hohem Grade bestehende *Konstanz des Blutzuckerspiegels*, die sich bekanntermaßen auch dadurch zu erkennen gibt, daß nach Zufuhr großer Mengen von Traubenzucker meist nach 1 bis 2 Stunden der normale Blutzuckerwert wieder erreicht ist, ist nun *bei Lebererkrankungen oft gestört*, wie sich nach Belastung mit Dextrose usw. ergibt. Diese Belastung erfolgte in der überwiegenden Mehrzahl oral. (Sie allein hat praktische Bedeutung.) *Hetényi*[15]) hat das Unvermögen der Kohlehydratverwertung bei Leberkranken auch durch intravenöse Applikation von Glucose und Lävulose nachgewiesen.

Es ist einleuchtend, daß diese Störung in der Funktion der Leberzellen sich am ausgesprochensten dann in einer pathologischen Blutzuckerkurve nach Kohlehydratbelastung dokumentieren wird, wenn eine *diffuse* und *frische Lebererkrankung* vorliegt. Ist die Parenchymschädigung circumscript, so reicht das restierende normale Lebergewebe in der

Regel zur Bewältigung des eingeführten Zuckers aus, die Blutzuckerkurve erreicht bald wieder den Ausgangspunkt und ihr Gipfel liegt niedrig. Ist die Parenchymschädigung, wie besonders bei den cirrhotischen Erkrankungen, chronischer Natur, so pflegen bei der außerordentlich hohen Regenerationskraft der Leber die neugebildeten Leberzellen vikariierend für das zugrunde gegangene Lebergewebe einzutreten.

Zahlreiche Arbeiten, auf die sämtlichst einzugehen hier nicht der Ort ist, haben bestätigt, daß bei *Leberkranken* nach Zufuhr von Traubenzucker ein abnorm *steiler Anstieg und verlangsamter Abfall des Blutzuckerspiegels* zu konstatieren ist. *Baudouin*[16]) hat sich als erster mit diesen Untersuchungen befaßt und hat den Begriff des *hyperglykämischen Quotienten* (Blutzuckerwert nach Zuckergabe dividiert durch Blutzuckerwert vor Zuckergabe) geschaffen. Die von den einzelnen Autoren für diese Zahl aufgestellten Normalwerte und pathologischen Werte bei Lebererkrankungen sind aus dem Grunde nicht durchweg miteinander vergleichbar, weil die Menge der verabreichten Glucose und der Zeitpunkt der Blutzuckerbestimmung nicht einheitlich sind. Doch geht die oben genannte prinzipielle Verschiedenheit der Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung aus allen Arbeiten hervor [*Frank*[17]), *Hetényi* (l c.) u. a.] und ist als solche in der Diagnostik der Leberkrankheiten wohl verwendbar. Immerhin wird die glykämische Reaktion nach Traubenzuckergabe nicht nur von hepatischen, sondern auch von extrahepatischen Faktoren (Schnelligkeit der Resorption, Verarbeitung der Dextrose durch andere Organe als durch die Leber, Glykogenbestand der Gewebe, Ernährungszustand und Alter der Patienten) bestimmt.

Bei *Leberfunktionsprüfungen mittels Lävulose* ist zur Beurteilung der glykämischen Reaktion noch ein weiteres Moment zu beobachten. *Isaac*[1]) hat gezeigt, daß bei Verabfolgung von Lävulose der Gesamtblutzucker (d. h. die Dextrose- und Lävulosekomponente) sich beim Gesunden aus dem Grunde nicht oder nur unwesentlich über die Norm erhebt, weil die Dextrosezufuhr ins Blut eingeschränkt wird und die Leber den zugeführten Lävuloseüberschuß außerordentlich rasch zu verarbeiten vermag —, bei weitem rascher als eine gleich große Menge von Dextrose. Daher eignet sich sicherlich Lävulose zur spezifischen Leberfunktionsprüfung besser als Dextrose. Bei erkrankter Leber dagegen fallen diese beiden Regulationsmechanismen fort. Die zugeführte Lävulose bewirkt eine Ausschüttung von Glykogen aus den Leberdepots, sodaß die Partialkonzentration der Dextrose im Blut nicht absinkt, sondern steigt. Und, da die erkrankte Leber die Lävulose nicht resp. nur ungenügend zu verarbeiten vermag, so steigt auch der Lävulosegehalt des Blutes.

So wird es verständlich, daß der *gesunde*, d. h. nicht leberkranke *Organismus auf Zufuhr von 100 g Lävulose keinen* resp. einen nur unerheblichen *Blutzuckeranstieg* aufweist, während bei *Lebererkrankungen*

eine erheblichere *Erhöhung des Blutzuckers* konstatiert wird verbunden mit einem *langsamen Abfall der Kurve.* Insbesondere beim Icterus catarrhalis, auch bei Lebercirrhose sowie beim Stauungsicterus läßt sich ein höherer Lävulosegehalt im Blut als normalerweise feststellen — nach *Isaac* (l c.) beträgt die Zunahme 0,02—0,04% — sowie eine Erhöhung des Dextrosewertes im Blut. Jedenfalls ist auch beim Leberkranken der Blutzuckeranstieg nach Verabfolgung von 100 g Lävulose geringer als nach der gleichen Menge Dextrose.

Der Blutzuckeranstieg nach Lävulosegabe ist unabhängig davon, ob Icterus besteht oder nicht.

*Isaac*[18]) schlägt jetzt vor, zur Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie nur 30—40 g Lävulose zu geben: auch hier gibt der Icterus catarrhalis die stärksten pathologischen Blutzuckerkurven, während der Salvarsan- und luetische Icterus auch noch deutliche Veränderungen, der Stauungsicterus nur geringe Abweichungen zeigt.

Die Erhöhung des Blutzuckers kann zu einer Glykosurie führen, wobei die Dauer der Blutzuckererhebung von großer Wichtigkeit ist. Doch hängt jede Glykosurie naturgemäß auch in erheblichem Grade von dem Zustande der Nieren, insbesondere der Glomerulusepithelien und ihrem Zuckergehalt ab. Nach *Abderhalden* (l. c.) „können die Glomerulusepithelien durch Änderung der Zusammensetzung des Blutes für Traubenzucker mehr oder weniger durchlässig werden". *Abderhalden* betont auch, daß die Niere bei normalem, u. U. sogar vermindertem Blutzuckergehalt Glucose durchlassen kann.

Es besteht im allgemeinen Übereinstimmung darüber, daß das *Auftreten von Glykosurie nach Dextrosegaben bei Leberkranken* ein derart inkonstantes und relativ seltenes Phänomen ist, daß es in der Diagnostik der Leberfunktionsstörungen nicht verwendbar erscheint.

Andere Zuckerarten hingegen, wie Lävulose und Galaktose, haben eine bedeutend *niedrigere* „*Nierenschwelle*", d. h. bereits geringe Blutzuckererhöhungen bewirken ein Auftreten von Lävulose und Galaktose im Urin. Erst eine quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Menge allerdings gestattet eine differentialdiagnostische Verwertung, worauf besonders *Wörner* und *Reiß*[19]) hinwiesen, da auch vom Gesunden mitunter geringe Mengen dieser Substanzen ausgeschieden werden (nach *Hetényi* in 22% (l. c.), *Strauß*[20]) in 10%, *Churchmann*[21]) in 24%). Die große Durchlässigkeit der Niere für Lävulose erklärt auch ihrerseits, daß der Blutzuckeranstieg meist nur ein relativ geringer ist, da die Ausscheidung im Urin bereits sehr früh erfolgt. In diesem Sinne wäre die *Lävulosurie* als „renale Glykosurie" anzusprechen. Die stärkste Lävulosurie findet sich bei den akuten destruktiven Lebererkrankungen sowie beim Icterus catarrhalis. Doch ist sie in kaum schwächerem Grade auch beim akuten Steinverschluß vor-

handen [*Steiger*[22])], hier allerdings wohl nur vorübergehend, denn beim länger anhaltenden Choledochusverschluß erholt sich das Leberparenchym wieder derart, daß die Lävulosetoleranz steigt. Daher ist bei dem stets langsam einsetzenden Tumorverschluß meist nur mäßige Lävulosurie vorhanden [*Hohlweg*[23])]. Bei der Lebercirrhose sind die Resultate wechselnd, oft jedenfalls stark positiv. Ebenso finden sich bei der chronischen Cholelithiasis und Cholecystitis [*Ritter*[24])] mehr oder minder stark positive Ausfälle.

Überblickt man die äußerst umfangreiche, hier nur zum kleinsten Teile angeführte Literatur, die sich mit dem Phänomen der *Lävulosurie* bei Leberkrankheiten befaßt, so sieht man, daß sowohl bei Leberparenchymschädigungen als auch bei Erkrankungen der Gallenwege ein — graduell allerdings von Fall zu Fall verschieden intensiver — positiver Ausfall sich feststellen läßt. Die Probe ist mithin zwar außerordentlich fein, gestattet aber *keine* einwandfreie *differentialdiagnostische Auswertung*.

Anders dagegen gestalten sich die Verhältnisse bei Verwendung von Galaktose. *R. Bauer*[25]) hat als erster 1906 klinische Leberfunktionsprüfungen mit Galaktose ausgeführt. Betreffs der Verwertung dieses Kohlehydrates im normalen Organismus sei auf das eingangs Gesagte verwiesen.

Im Tierexperiment hat *Roubitschek*[26]) an phosphorvergifteten Tieren starke *Galaktosurie* nachgewiesen; teilweise wurden 28% der zugeführten Galaktose mit dem Urin ausgeschieden. In den Fällen, in denen trotz weiterer Darreichung des Phosphors die Galaktosurie zurückging, ergab die Obduktion Neubildung von Leberzellen im Sinne regenerativer Vorgänge. Um die Möglichkeit auszuschließen, daß diese hochgradige Galaktosurie nicht auf Leberschädigung, sondern auf veränderter Darmresorption beruht, hat *Wörner*[27]) anfangs normalen, später phosphorvergifteten Kaninchen eine Galaktoselösung direkt in die V. portae injiziert und dabei die gleiche Toleranzverminderung festgestellt wie bei oraler Verabfolgung der Galaktose.

*Draudt*[28]) hat bei Tieren mit Eckscher Fistel eine Ausscheidung von 79% der verfütterten Galaktose im Urin festgestellt, während die Tiere im Normalzustand nur 4—10% ausschieden.

Daraus geht die *führende Stellung* hervor, die die *Leber in der Verwertung der Galaktose* einnimmt.

*R. Bauer* (l. c.) hat in zahlreichen Arbeiten den besonders hohen *differentialdiagnostischen Wert der Galaktosurieprobe* nachgewiesen*). Er beruht darauf, daß nur bei Parenchymschädigungen der Leber patho-

---

*) Allerdings darf nur chemisch reine Galaktose (40 g pro Versuch) verwandt werden, worauf er jüngst in einer kurzen Mitteilung in der Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 33 nochmals aufmerksam gemacht hat.

logische Galaktosurie auftritt, nicht dagegen beim mechanischen Icterus. Durch das Auftreten großer Mengen von Galaktose im Urin bei Fällen von Icterus catarrhalis hat *Bauer* als erster den indirekten Beweis dafür geliefert, daß diese Erkrankung durch eine diffuse Parenchymschädigung der Leber bedingt sein muß, nicht durch Choledochusverschluß resp. einen sich im Choledochus abspielenden Prozeß —, eine Auffassung, die jetzt weitgehend geteilt wird (*Eppinger* u. a.).

Auf die außerordentlich umfangreiche, sich mit dem Phänomen der *Galaktosurie* beschäftigende Literatur braucht hier nur zum Teil eingegangen zu werden, da eine Divergenz der Auffassungen nur bezüglich einiger Krankheitsbilder besteht. *Wörner*[29]) hat in einer Arbeit, die die bis 1919 in der Literatur niedergelegten Erfahrungen mit der Galaktoseprobe berücksichtigt und gruppiert, festgestellt, daß bei 165 Fällen von Icterus catarrhalis Galaktosurie in 80,5% aller Fälle, bei 132 Fällen von Stauungsicterus nur in 6,8% der Fälle auftrat. Der gleiche Befund starker Galaktoseausscheidung mit dem Urin konnte bei der Phosphorvergiftung[30]), der akuten gelben Leberatrophie, fast stets bei dem Icterus lueticus erhoben werden. Auch bei vielen Fällen von Lebercirrhose tritt starke Galaktosurie auf. *Eppinger*[31]) betont in seinem letzten zusammenfassenden Referat „Zur Klinik der Lebercirrhose", daß sich ihm als beste Methode zur Funktionsprüfung bei cirrhotischen Lebererkrankungen, auch in differentialdiagnostischer Hinsicht, die Prüfung auf Galaktoseausscheidung bewährt hat. Auch *Bauer* (l. c.) betont den charakteristischen, stark positiven Ausfall der Probe bei Cirrhosen (sein Material setzt sich größtenteils aus Laennecschen Formen zusammen), während *Wagner*[32]) und *Dedichen*[33]) ihn nicht durchwegs bestätigen konnten, *Reiß* und *Jehn*[34]) ihn fast nie sahen. Die doch klinisch noch recht divergente Begriffsbestimmung „Cirrhose", die ganz verschiedene Pathogenese der im Endstadium als Cirrhosen imponierenden Krankheitsbilder, endlich das morphologisch jeweils völlig verschiedene Stadium der Erkrankung dürfte die Unstimmigkeit dieser Ansichten erklären.

Jedenfalls ist Bestehen oder Fehlen von Icterus ohne Einfluß auf den Ausfall der Untersuchung.

Während die Stauungsleber bei Herzfehlern *Bauer* keine pathologische Galaktosurie zeigte, war dieselbe bei der Cirrhose cardiaque deutlich.

Die Folgezustände luetischer Erkrankungen zeigen wechselnde Toleranz für Galaktose. *Bauer*[25]d) beispielsweise sah bei der Hepatitis gummosa und interstitialis luetica ohne Icterus nur niedrige Galactosurie.

Dagegen finden sich bei circumscripten Lebererkrankungen (besonders also Carcinommetastasen, primären Tumoren), sowie auf mecha-

nischer Stauung beruhenden Veränderungen nur minimale Mengen von Galaktose im Urin, oder der Urin ist völlig frei von reduzierenden Substanzen.

Von der Fülle der Arbeiten, die diese *grundsätzliche Verschiedenheit circumscripter und mechanisch bedingter Lebererkrankungen* einerseits sowie *diffuser Leberparenchymschädigungen* andererseits erkennen lassen, — eine Tatsache, die von besonders hohem diagnostischem und therapeutischem Wert ist, — (außer *Bauer* (1. c.), *Reiß* und *Jehn*[34]), *Steiger*[22]), *Wörner*[35]), *Hatiegan*[36])], weicht die Arbeit von *Ritter*[37]) insofern ab, als er — m. W. als einziger — auch bei umgrenzten Leberprozessen positiven Ausfall mittleren Grades bei Verwendung der Galaktoseprobe gesehen hat.

Beim hämolytischen Icterus [*Bauer*, *Wörner*[38])] sowie bei der perniziösen Anämie [*Bauer*, *Hetényi*[39])] fehlt pathologische Galaktosurie stets.

Daß eine positive Galaktoseprobe auch beim Morbus Basedow und anderen innersekretorischen Erkrankungen, bei Störungen im vegetativen Nervensystem auftreten kann, wie *Strauß*[40]), *Pollitzer*[41]) u. a. gezeigt haben, vermag ihren hohen differentialdiagnostischen Wert nicht zu erschüttern, ist aber oft doch zu berücksichtigen. Auch ist der Ausfall der Probe bei pankreatogenen Störungen selbstverständlich nicht zur Beurteilung der Leberfunktion verwendbar. Wie ich später zeigen werde, muß auch stets an die Möglichkeit einer konkommittierenden latenten Störung der äußeren oder besonders inneren Pankreasfunktion gedacht werden, um vor differentialdiagnostischen Irrtümern geschützt zu sein.

Noch ein Wort zu der Frage, was unter „*pathologischer Galaktosurie*" in quantitativer Auswertung zu verstehen ist. Da die Assimilationsgrenze für Galaktose niedrig ist, der Schwellenwert für den Menschen bei 30—40 g liegt, hat nur eine dementsprechende orale Gabe zur Leberfunktionsprüfung Wert. Demnach werden auch jetzt allgemein 40 g benutzt. Und es ist weiterhin allgemein anerkannt, daß eine Ausscheidung geringer Mengen von Galaktose im Urin durchaus physiologisch ist. Über den Grenzwert dieser noch normalen Ausscheidung bestehen nur geringe, praktisch kaum ins Gewicht fallende Meinungsverschiedenheiten. *Wagner* (l. c.) sah bereits einen Wert von mehr als 1 g als pathologisch an, *Reiß* und *Jehn* (l. c.) sprechen von pathologischer Galaktosurie, sofern mehr als 2 g feststellbar werden. *Bauer* hält Werte bis zu 2 g für normal, eine Ausscheidung bis zu 3 g für schwach bis deutlich positiv, alle diese Menge übersteigenden Werte für durchaus pathologisch.

Auch kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die nach Galaktosegabe im Urin auftretende reduzierende Substanz chemisch tatsächlich mit Galaktose identisch ist (*Bauer*).

Wir kommen nun zu der Frage, wie sich der *Blutzuckerspiegel nach Galaktosegabe* verhält und ob sich in diagnostischer und differential-

diagnostischer Hinsicht durch Verfolgung der Blutzuckerkurve ein weiterer Einblick in die normale und abnorme Leberfunktion gewinnen läßt, als dies durch Untersuchung auf Galaktosurie allein möglich ist.

Man muß sich von vornherein darüber im Klaren sein, daß wir zur Zeit noch keine Methode besitzen, die es ermöglicht, die Partialkomponente des Blutzuckers an Galaktose zu bestimmen, wie es ja für Lävulose möglich ist. Die Veränderungen im Blutzuckerniveau, die sich nach Galaktosegabe zeigen, hängen also vielleicht von dabei statthabenden Verschiebungen des Blutzuckerdextrosegehaltes ab. Von einigen seltenen Ausnahmen abgesehen, auf die später zurückzukommen sein wird, muß aber das Auftreten abnormer Galaktosurie auch eine Erhöhung der Partialkomponente der Galaktose im Blut voraussetzen.

Die bisher in der Literatur niedergelegten *Erfahrungen* über den *Einfluß von Galaktosegaben auf das Verhalten des Blutzuckers* sind nicht allzu zahlreich. In Tierversuchen hat *Pavy*[42]) Galaktose intravenös injiziert und zwar 1 g Galaktose pro 1 kg Kaninchen; er fand unmittelbar nach der Injektion einen Blutzuckerwert von 0,6%, nach 5 Minuten 0,4%, nach 15 Minuten 0,25%, nach 60 Minuten normale Werte. Nach *Bangs*[43]) Ansicht sind *Pavys* Werte durchweg zu hoch. *Blumenthal*[44]) fand als „Sättigungsgrenze“ 0,4—0,5 g Galaktose pro kg Tier. *Bodansky*[45]) verabfolgte Hunden, die sich im Hungerzustande befanden, 3 g Galaktose pro 1 kg Tier und erhielt außerordentlich hohe Blutzuckerwerte mit dem Gipfelpunkt nach 75 Minuten.

Was die *Einwirkung von Galaktosegaben auf den menschlichen Blutzuckerspiegel* anlangt, so konnten *Folin* und *Berglund*[46]) keinen Blutzuckeranstieg feststellen. *Foster*[47]) hat nach Darreichung von 100 g (!) einen außerordentlich hohen und langandauernden Blutzuckeranstieg gesehen. Es muß aber betont werden, daß alle übrigen gleich zu besprechenden Arbeiten sich auf den Einfluß weit kleinerer Galaktosegaben auf den Blutzucker beziehen, mit den Fosterschen Angaben daher nicht vergleichbar sind.

Bei *Bang* (l. c.) finden sich Versuchsergebnisse von *Leire* angegeben, der in wenigen Fällen — es handelte sich hier um gesunde Menschen — mittels der Bangschen Mikromethode nach Verabfolgung von 20 und 40 g Galaktose Blutzuckerkurven anlegte. Im ersteren Falle trat eine Blutzuckersteigerung erst nach 1 Stunde auf, im letzteren schon nach $^1/_2$ Std. mit dem Höhepunkt nach 1 Stunde. *Leire* konnte bereits feststellen, daß ein Parallelgehen der Blut- und Harnzuckerkurve nicht durchwegs besteht: es kann bei geringer Hyperglykämie starke Galaktosurie eintreten und umgekehrt.

*Hatiegan* (l. c.) hat sodann bei einigen Fällen den Nüchternblutzuckerwert und den Wert 1 Stunde nach Galaktosegabe untersucht und bei 2 Fällen von katarrhalischem Ikterus starke Steigerung (0,15 g % mit

7,5 g Ausscheidung im Urin sowie 0,167 g % mit 0,45 g im Urin), bei 1 Fall von Leberkrebs mit schwerem Ikterus auch einen deutlichen Anstieg auf 0,142 g % festgestellt, während 2 weitere Fälle von schwerem, durch Carcinom bedingtem Ikterus sich negativ verhielten.

Auch *Steiger* (l. c.) hat bei einer Reihe von Lebererkrankungen nach 40 g Galaktose den Zuckergehalt meist im Blutserum (der nach heutigen Erfahrungen wesentlich höher ist als im Vollblut), 2 mal auch im Gesamtblut bestimmt und bei Icterus catarrhalis den höchsten Blutzuckeranstieg vermerkt. Seine bei Leberkrebsen, Lebercirrhosen und Stauungslebern gewonnenen Befunde sind aus dem Grunde schwer zu beurteilen, weil er Nüchternbestimmungen nicht mitgeteilt hat. Jedenfalls geht der Blutzuckeranstieg der Urinausscheidung bei seinen Versuchen im wesentlichen parallel.

Weiter haben sich *Kahler* und *Machold*[48]) ausführlich mit dieser Frage beschäftigt. Sie haben bei 55 Patienten *ohne* manifeste Lebererkrankung den Blutzuckergehalt 1 Stunde nach Einnahme von 40 g Galaktose untersucht und mit dem Nüchternwert verglichen. (Die Bestimmungen erfolgten mit der Bangschen Mikromethode.) Bei Gesunden überstieg die höchste Differenz zwischen den beiden Bestimmungen nie den Wert von 0,03%. In gleicher Weise verhielten sich auch akute und chronische Glomerulonephritiden. Bei den Nephrosen und Schrumpfnieren zeigte sich mitunter hohe Blutzuckersteigerung bei niedrigem Harnzucker. Von den 47 mit Galaktose belasteten *Leber*kranken (Icterus catarrhalis, Cirrhosen, Hepatitis luetica, Stauungsleber) zeigten sich bei Parenchymschädigungen Differenzen zwischen Nüchtern- und 1 Stundenwert, die sich zwischen 0,05 und 0,12 bewegten, während die circumscripten Lebererkrankungen (Cholelithiasis) normale oder fast normale Differenzen zeigten. Die Autoren kommen zu dem Endergebnis, daß die Blutzuckeruntersuchungen bei Lebererkrankungen nach Galaktosegabe — besonders bei Lebercirrhosen, bei der Hepatitis luetica, malignen Lebertumoren, oft auch bei der Stauungsleber — *häufiger* ein positives Resultat zeitigten als die Harnuntersuchung allein. Pathologische Galaktosurie ohne entsprechenden Blutzuckeranstieg halten sie für ein konstitutionelles Stigma (die oben bereits besprochenen Nierenleiden ausgenommen).

Jüngst hat dann *Kähler*[49]) als erster *eigentliche Blutzuckerkurven* (teils mittels der Methode von *Folin* und *Wu*, teils mit der von *Hagedorn* und *Jensen*) *nach Galaktosegabe* angelegt und neben dem Nüchternwert Bestimmungen 30, 60 und 90 Minuten nach Verabfolgung von 40 g Galaktose vorgenommen. Er legt das Hauptgewicht bei Verwertung seiner Resultate weniger auf die Höhe des Anstieges als auf ein abnorm langes Verweilen auf pathologischer Höhe. Denn bei 9 sicher Lebergesunden war stets ein Abfall der Werte nach 90 Minuten festzustellen; der An-

stieg nach $^{1}/_{2}$ Stunde bewegte sich zwischen 0,14 und 0,25%. Bei 14 mitgeteilten Fällen mit akuter diffuser Leberparenchymschädigung zeigte sich eine wesentlich verlängerte glykämische Reaktion, bei chronischen umschriebenen Lebererkrankungen mit und ohne Ikterus waren die pathologischen Veränderungen der Blutzuckerkurve nicht in gleicher Weise charakteristisch. Aber auch hier konnte durch die Blutzuckerkurve weit häufiger ein pathologisches Verhalten nachgewiesen werden als durch Bestimmung der Galaktosurie allein. Die meisten Lebercirrhosen zeigten auch eine pathologische glykämische Reaktion.

In Anbetracht der doch recht unterschiedlichen Befunde, die das Verhalten des Blutzuckers nach Galaktosegabe zum Gegenstand haben, schien es mir *nicht ohne Interesse* zu sein, an einem größeren Material *erneut dieser Frage nachzugehen, insbesondere zu prüfen, ob der Blutzuckerkurve* eine feinere diagnostische und differentialdiagnostische Bedeutung zukommt als der Galaktosurie allein.

Die von mir innegehaltene Versuchsanordnung ist die folgende: nach Entnahme von Blut zur Nüchternbestimmung erhielten die Patienten, die ca. 14 Stunden während der Nachtruhe keine Nahrung zu sich genommen hatten, 40 g Galaktose gelöst in 300 ccm Kaffee. Ich benutzte fast stets die von der chemischen Fabrik Gedeon Richter A. G. in Budapest hergestellte Galaktose, in einigen wenigen Fällen auch die Galaktose „Kahlbaum“ (chem. rein). Darauf wurden weitere Blutentnahmen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten vorgenommen. In einer Reihe von Fällen mußte ich auf die Blutentnahme nach 90 Minuten aus äußeren Gründen verzichten. Ich benutzte fast stets Capillarblut; in den wenigen Fällen, in denen dies wohl aus anatomischen Gründen nicht in ausreichender Menge erhalten werden konnte, wurde das Blut durch Venenpunktion gewonnen. Die Blutzuckerbestimmungen wurden im Gesamtblut mittels der Methode von *Hagedorn* und *Jensen*[50]) vorgenommen, die dabei gewonnenen Doppelbestimmungen stimmten stets sehr gut überein.

Das Trinken der Galaktose war, wenn man von denjenigen Patienten absieht, denen infolge ihres Leidens jede Nahrungsaufnahme Beschwerden verursacht, mit keinerlei dyspeptischen Erscheinungen verbunden. Erbrechen, Übelkeit, Durchfälle wurden nie beobachtet. Der Urin wurde in der Regel 9 Stunden lang gesammelt und die Galaktosemenge polarimetrisch in ihm bestimmt. In den Urinportionen der letzten Stunden fand sich nur noch selten Galaktose.

*Meinen Erfahrungen* über den Einfluß der Galaktose auf die Blutzuckerkurven des gesunden, kranken und insbesondere leberkranken Menschen liegen 634 Blutzuckerbestimmungen bei insgesamt *66 Patienten* zugrunde. Bei 5 Patienten wurde die Untersuchung in 2 verschiedenen Stadien ihrer Erkrankung vorgenommen.

Als normale, mit obiger Methode bestimmte Blutzuckerwerte sehe ich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern Werte von 60—110 mg % an. Nur in einigen Fällen erhielt ich, ohne dafür einen besonderen Grund finden zu können, subnormale Zahlen.

Der Höhe des Nüchternblutzuckers an sich möchte ich in den folgenden Betrachtungen besondere Berücksichtigung aus zweierlei Gründen nicht zukommen lassen: in den Arbeiten, die sich allein mit dem Nüchternblutzuckerwert leberkranker Patienten beschäftigen, sind die verschiedenartigsten Makro- und Mikromethoden der Blutzuckerbestimmung angewandt worden; da es sich niemals um absolute Werte handelt, können die Zahlen untereinander nur mit großem Vorbehalt verglichen werden. Zweitens kommt dem Nüchternblutzuckerwert der Leberkranken — mag man nun der Ansicht sein, daß er vorwiegend normal, niedrig oder erhöht ist, — und alle diese Ansichten haben ihre Vertreter — eine diagnostische oder differentialdiagnostische Bedeutung nicht zu; ist er doch bei dem gleichen Individuum in verschiedenen Zeiten untersucht recht wechselnd und von mannigfachen Faktoren (Alter, Art der vorangegangenen Ernährung, Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme usw.) abhängig.

In den *nachfolgenden Tabellen*, in denen die Ergebnisse meiner Untersuchungen niedergelegt sind, müssen mehrere *Momente* berücksichtigt werden. Es ist einmal von Wichtigkeit, die *absolute Höhe des Blutzuckeranstieges* festzustellen und sie dann zum Ausgangspunkt der Kurve, d. h. dem Nüchternblutzucker in Relation zu stellen. Letzteres Verhältnis drückt der *hyperglykämische Quotient* aus, dem der jeweils höchste im Verlaufe der Untersuchung feststellbare Blutzuckerwert zugrunde gelegt ist. Ganz besonderes Augenmerk ist dann dem *Verlaufe der gesamten glykämischen Reaktion* zuzuwenden; kommt überhaupt eine nennenswerte Blutzuckersteigerung zustande, so sind mehrere Kurventypen möglich: Ein langsamer Blutzuckeranstieg kann von einem langsamen oder steilen Abfall gefolgt sein, während sich an eine jähe Blutzuckersteigerung eine protahiert verlaufende oder eine steil abfallende Kurve anschließen kann. Letztens ist es von praktischem und theoretischem Interesse, die *Gesamtausscheidung an Galaktose* im Urin mit der Blutzuckerkurve zu vergleichen.

In den *Tabellen 1* und *2* sind die Ergebnisse der Untersuchungen an *gesunden* und sicher *nicht leberkranken Individuen*, die der verschiedensten Leiden halber im Krankenhaus lagen, zusammengefaßt. Wenn wir vorläufig die Fälle 12—14 außer Betracht lassen, so ist festzustellen, daß eine *Blutzuckersteigerung über normale Werte* hinaus fast gar *nicht auftrat*. Wohl werden oft hochnormale Werte erreicht, die Norm jedoch nur vereinzelt und um einen praktisch nicht ins Gewicht fallenden Betrag überschritten. Der hyperglykämische Quotient bewegt sich zwischen 1,15 und 1,72. In den Fällen, in denen dieser hohe Werte erreicht, ist dies

Tabelle 1. *Nicht leberkranke Patienten.*

| Nr. | Name | Diagnose | Blutzucker in mg-% nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | W. ♀ | Dementia epileptica, Pleuritis sicca | 56 | 74 | 88 | — | 68 | 1,57 | 0,5 | — |
| 2 | K. ♀ | Rheumatismus | 98 | 115 | 103 | — | 101 | 1,17 | 0 | — |
| 3 | H. ♀ | gesund | 85 | 116 | 108 | 96 | 88 | 1,36 | 0 | — |
| 4 | P. ♀ | Pancrealithiasis | 65 | 88 | 88 | — | 84 | 1,35 | 0 | — |
| 5 | K. ♀ | Ulcus ventriculi | 54 | 75 | 81 | 93 | 73 | 1,72 | 1,2 | — |
| 6 | K. ♂ | Ca. ventriculi (mit Lebermetastasen?) | 63 | 70 | 83 | 95 | 92 | 1,5 | 0 | — |
| 7 | R. ♂ | M. Addison | 65 | 89 | 95 | 100 | 94 | 1,53 | 0,8 | — |
| 8 | W. ♀ | Tumor in abdomine | 72 | 76 | 83 | 80 | 74 | 1,15 | 0,667 | † 4. 3. 26 |
| 9 | B. ♀ | Ca. ösophagi mit Netz- und Peritonealmetastasen | 94 | 109 | 109 | 111 | 109 | 1,18 | 0,39 | — |
| 10 | Z. ♀ | chron. Ren. granularis | 76 | 89 | 91 | 93 | 99 | 1,3 | 0 | — |
| 11 | R. ♀ | Luet. Nephrose. Dekompensierte Aorteninsuffizienz | 61 | 69 | 78 | 78 | 64 | 1,27 | 0 | — |
| 12 | F. ♂ | Lues. Nierentumor. Diabetes latens | 117 | 160 | 158 | 149 | 137 | 1,36 | 4,69 | — |

Tabelle 2. *M. Basedow.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | Sch. ♀ | 95 | 129 | 123 | — | 98 | 1,35 | 0,74 | Untersuchung: 9. 12. 25. Resektion eines Strumaknotens 30. 7. 25 |
| 14 | W. ♀ | 80 | 131 | 140 | 117 | 102 | 1,75 | 0,893 | — |

nicht durch einen während der Untersuchung aufgetretenen abnormen Blutzuckeranstieg, sondern durch außergewöhnlich niedrige Nüchternblutzuckerwerte bedingt, auf die vorhin bereits hingewiesen worden ist. Ein Urteil über den Wert des Versuches allein aus dem hyperglykämischen Quotienten ist daher nicht möglich und würde zu ganz falschen Schlüssen führen. Die nach 2 Stunden gewonnenen Werte sind oft noch etwas höher als der Nüchternwert, die Kurve hat mithin einen sehr niedrigen Gipfelpunkt und einen mitunter leicht protahierten Abfall. Die Galaktoseausscheidung im Urin übersteigt 1,2 g nicht, ist oft negativ. Der Fall 12 bietet insofern eine Besonderheit, als hier die Untersuchung aus dem Grunde angestellt wurde, um differentialdiagnostisch zwischen Leber- und Nierentumor zu entscheiden; die weitere klinische Untersuchung stellte einen Nierentumor fest. Die durchaus abnorm verlaufende Blutzuckerkurve bei dem Patienten, die pathologische Blutzuckerwerte und sehr verlangsamten Abfall erkennen läßt, ist durch einen bis zur Untersuchung latenten Diabetes bedingt, der auch späterhin durch erhöhte Nüchternblutzuckerwerte und abnorme Reaktion auf andere Kohlenhydratbelastungsproben sich stets bestätigen ließ.

Die beiden in *Tab. 2* angeführten Fälle von *Morbus Basedow* betreffen eine Patientin, deren Krankheit durch eine vor ca. 4 Monaten vorgenommene Operation sehr günstig beeinflußt worden war und eine zweite Patientin mit dem klassischen Symptomenkomplex der Erkrankung. Im 1. Falle erreicht die Kurve leicht, aber deutlich erhöhte Werte, um nach 2 Stunden den Ausgangswert erreicht zu haben. Im 2. Fall ist der Blutzuckeranstieg erheblich, auch nach 2 Stunden besteht noch ein hochnormaler Wert, der Quotient ist hoch trotz nicht niedrigen Nüchternblutzuckers. Die Galaktoseausscheidung im Urin ist in beiden Fällen normal.

Diese beiden Fälle bestätigen die bekannte schlechte Toleranz der Basedowkranken Kohlehydraten gegenüber, die sich allerdings in den 2 angeführten Fällen nur in der als pathologisch anzusprechenden glykämischen Reaktion zu erkennen gibt; durch die Urinuntersuchung allein wäre sie nicht aufzudecken gewesen.

Nach meinen Erfahrungen *reagiert* der *lebergesunde Organismus* (pankreatogene und innersekretorische Störungen ausgenommen) *auf Zufuhr von 40 g Galaktose* niemals derart, daß pathologische Blutzuckerwerte erreicht werden, wenngleich die Differenz von 0,03 g % zwischen Nüchtern- und 1 Stundenwert (*Kahler* und *Machold*) in meinen Fällen doch zuweilen nicht unbeträchtlich überschritten wurde. Dagegen habe ich niemals die außerordentlich hohen Blutzuckersteigerungen *Kählers* feststellen können.

Die in *Tab. 3* niedergelegten Fälle 15—23, die an „*Icterus catarrhalis*" litten und bei denen die Untersuchungen teils auf dem Höhepunkt der

Tabelle 3. *Icterus catarrhalis.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 15 | B. ♀ | 84 | 154 | 178 | — | 138 | 2,119 | 2,89 | |
| 16 | K. ♀ | 71 | 131 | 157 | — | 125 | 2,21 | 4,46 | sehr schweres Krankheitsbild |
| 17 | H. ♀ | 83 | 122 | 122 | — | 135 | 1,62 | 0,864 | 1. Untersuchung: 10. 12. 25 |
| | | 52 | 115 | 134 | — | 111 | 2,57 | 2,0 | 2. Untersuchung: 27. 12. 25 |
| 18 | Sch. ♀ | 71 | 125 | 168 | — | 178 | 2,5 | 5,64 | und Cholangitis |
| 19 | L. ♂ | | | | | | | | abklingender Ict. catarrhalis |
| | | 81 | 108 | 136 | — | 96 | 1,67 | 3,11 | 1. Untersuchung: 29. 12. 25 |
| | | 76 | 111 | 66 | — | 60 | 1,46 | ? | 2. Untersuchung: 5. 1. 26 |
| 20 | H. ♀ | 57 | 112 | 134 | — | 135 | 2,36 | 6,89 | sehr schweres Krankheitsbild |
| 21 | M. ♀ | 87 | 161 | 163 | — | 123 | 1,87 | 3,2 | 1. Untersuchung: 4. 1. 26 |
| | | 80 | 141 | 154 | 149 | 127 | 1,92 | 3,54 | 2. Untersuchung: 16. 1. 26 |
| 22 | F. ♀ | 74 | 100 | 117 | 137 | 108 | 1,85 | 3,1 | |
| 23 | J. ♀ | 77 | 123 | 153 | 139 | 110 | 1,98 | 1,37 | und Cholecystitis |
| 24 | K. ♂ | 70 | 80 | 82 | — | 69 | 1,17 | 5,29 | abklingender Ict. catarrhalis |
| 25 | N. ♂ | 74 | 89 | 95 | 84 | 77 | 1,28 | 5,3 | " |

Erkrankung, teils bei bereits abnehmenden Krankheitserscheinungen vorgenommen wurden, bieten mit Ausnahme des Falles 19 alle eine einheitliche Blutzuckerkurve. Es kommt hier immer zu hohen, teils sehr hohen Blutzuckersteigerungen und zu einem *dadurch* bedingten erhöhten hyperglykämischen Quotienten. Letzterer bewegt sich (ausgenommen Fall 19) zwischen 1,85 und 2,57, war einmal 1,62. Der nach 2 Stunden erhobene Blutzuckerwert war entweder noch deutlich erhöht oder an der oberen Grenze der Norm, d. h. die glykämische Kurve verläuft nach meist steilem Anstieg protrahiert. In den Fällen 17 (1. Untersuchung), 18, 20 liegt im letzterhobenen Wert der Gipfel der Kurve überhaupt, worin sicherlich ein Zeichen hochgradiger Parenchymschädigung zu sehen ist. Die Ausscheidung an Galaktose im Urin erreicht zwar fast stets (ausge-

nommen Fall 17, 1. Untersuchung und Fall 23, in denen mithin die glykämische Reaktion sich überlegen erweist) pathologische Werte. Jedoch sind diese durchaus nicht in mathematische Abhängigkeit zur Höhe der Blutzuckersteigerung zu bringen, wie ein Blick auf die Tabelle beweist, eine Tatsache, die sich mit den Erfahrungen der Voruntersucher zum Teil deckt.

Im Fall 19, der einen im Abklingen begriffenen Icterus catarrhalis betrifft, zeigt die 1. Untersuchung noch eine leicht pathologische Kurve, während die 2., 1 Woche später vorgenommene, Untersuchung keinen abnormen Verlauf mehr zeigt.

Bei den Fällen 24 und 25 — bei beiden handelte es sich um einen stark im Rückgang befindlichen Icterus catarrhalis — konnte eine völlig normale, sogar auffallend flach verlaufende Blutzuckerkurve festgestellt werden, obwohl in beiden Fällen eine hohe Galaktosemenge mit dem Urin ausgeschieden wurde. Hier hat sich also die Galaktosurie als feinerer Gradmesser der Parenchymschädigung gezeigt als die glykämische Reaktion.

Die beiden in *Tab. 4* angeführten Fälle (26 und 27) von *akuter gelber Leberatrophie*, die zu untersuchen ich Gelegenheit hatte, und deren Erkrankung nach klinischem und autoptischem Befund auf eine Lues, wie so häufig, zurückzuführen war, haben der Schwere der Leberzerstörung entsprechende glykämische Kurven. Fall 26 wurde ca. 2 Wochen ante exitum von mir untersucht: es zeigte sich abnorm steiler Gipfel und sehr

Tabelle 4. *Akute Leberatrophie.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 26 | K. ♀ | 75 | 143 | 200 | — | 162 | 2,66 | 5,8 | Untersuchung: 28. 11. 25. † 10. 12. Sekt.: Akute Leberatrophie WaR +++ |
| 27 | M. ♀ | 84 | 106 | 139 | — | 367 | 4,36 | 0,135 | Untersuchung: 25. 12. 25. † 29. 12. Sekt.: Lebercirrhose mit Herden von akuter gelber Atrophie. WaR ++. Meinicke + |

protahiert verlaufende Kurve bei hohem hyperglykämischem Quotienten. Der 2. Fall, bei dem die Galaktosebelastung 4 Tage ante exitum vorgenommen wurde, zeigte einen langsamen Blutzuckeranstieg, der wohl durch die langsame Resorption im Magendarmkanal infolge Herzinsuffizienz zu erklären ist; dann aber zeigte sich der enorm hohe 2-Stundenwert von 367 mg %. Die nur minimale Galaktosurie im 2. Fall ist durch die Oligurie und die Ödemretention bedingt.

Tabelle 5. *Icterus lueticus.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | Galaktosurie in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | | |
| 28 | St. ♂ | 81 | 137 | 175 | — | 140 | 2,16 | 5,37 | |
| 29 | J. ♂ | 78 | 152 | 149 | — | 127 | 1,94 | 6,2 | |

Auch bei den beiden Fällen von *Icterus lueticus* (*Tab. 5*) zeigt sich die starke Parenchymschädigung in der pathologischen glykämischen Reaktion, dem hohen glykämischen Quotienten und den hohen Galaktosemengen im Urin.

Tabelle 6. *Lebercirrhose.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | Galaktosurie in g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | | |
| 30 | R. ♂ | 78 | 125 | 138 | — | 124 | 1,76 | 2,78 | |
| 31 | R. ♂ | 86 | 122 | 125 | — | 124 | 1,45 | 0,158 | Untersuchung: 23. 12. 25. † 14. 1. 26. Sekt.: Luetische Cirrhose, Lebergummen |
| 32 | Sch. ♂ | 69 | 97 | 113 | 122 | 118 | 1,76 | 0,752 | Beginnende Cirrhose. Tabische Krisen |
| 33 | T. ♀ | 99 | 141 | 159 | 161 | 134 | 1,62 | 0 | und Stauungsleber. Basedowoid |
| 34 | L. ♂ | 89 | 129 | 146 | — | 111 | 1,64 | 5,2 | |

Die Ergebnisse bei *Lebercirrhose* und auf Herzinsuffizienz beruhender *Stauungsleber*, von denen je 5 eindeutige in *Tab. 6* und *7* eingeordnete Fälle (Fall 40 vorläufig ausgenommen) untersucht worden sind, zeigen auch in

Tabelle 7. *Stauungsleber.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 35 | G. ♀ | 89 | 140 | 147 | – | 122 | 1,65 | 0,39 | Untersuchung: 15. 12. 25. Herz stark dekompensiert. † 17. 12. |
| 36 | S. ♀ | 76 | 149 | 149 | – | 109 | 1,96 | 2,48 | Herz kompensiert |
| 37 | K. ♀ | 69 | 122 | 139 | 110 | 88 | 2,01 | 1,35 | " |
| 38 | P. ♀ | 93 | 100 | 114 | 128 | 153 | 1,64 | 1,3 | Untersuchung: 27. 1. 26. Stark dekompensiertes luetisches Aortenvitium. † 1. 3. Sektion bestätigt |
| 39 | Sch. ♂ | 77 | 123 | 120 | 109 | 103 | 1,59 | 0,897 | Herz leidlich kompensiert |
| 40 | G. ♀ | 128 | 243 | 256 | 238 | 174 | 2,0 | ? | Dekompensierte Myodegeneratio cordis. Diabetes latens |

der überwiegenden Mehrzahl die Kriterien abnormer Reaktion auf Galaktosezufuhr in der Blutzuckerkurve. Jedoch sind die Ausschläge meist nicht annähernd so grob wie bei den bisher besprochenen akuten und diffusen Leberparenchymschädigungen. Es handelt sich hier eben um ausgesprochen chronische Leberveränderungen, so daß regenerative Vorgänge innerhalb der Leberzellen funktionell vikariierend einzutreten imstande sind. Um so wertvoller in diagnostischer und differentialdiagnostischer Hinsicht ist es, daß es doch mittels der glykämischen Reaktion zu feinen positiven Ausschlägen kommt, wie ich sie bei normaler Leberfunktion nie sehen konnte. Auch läßt die Galaktosurie hier oft im Stich.

Im Falle 38 dürfte das allmähliche Ansteigen der Kurve auch durch mangelhafte Resorption der Galaktose im Magendarmkanal bei starker Herzschwäche bedingt sein. Fall 40 betraf wiederum eine Patientin mit bis dahin latentem Diabetes; hierdurch fast allein dürfte die hoch pathologische Blutzuckerkurve ihre Erklärung finden.

Die 4 zur Untersuchung gekommenen Fälle von *Lues hepatis* (*Tab. 8*) zeigen inkonstantes Verhalten: 2 mal wurde eine positive, 2 mal eine nega-

Tabelle 8. *Lues hepatis.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 41 | K. ♀ | 88 | 133 | 150 | — | 126 | 1,7 | 1,56 | |
| 42 | P. ♂ | 61 | 80 | 90 | — | 74 | 1,47 | 0,55 | |
| 43 | K. ♀ | 73 | 94 | 94 | — | 80 | 1,28 | 0,85 | |
| 44 | N. ♂ | 77 | 124 | 152 | 119 | 108 | 1,97 | 2,322 | |

tive glykämische Reaktion festgestellt. Die Galaktosurie war nur einmal pathologisch. Bei Lues hepatis ist also nach meinen Erfahrungen eine negative Kurve diagnostisch nicht verwertbar. Eine positive Kurve beweist Leberparenchymschädigung.

Tabelle 9. *Circumscripte Lebererkrankungen.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 45 | K. ♂ | 83 | 118 | 119 | — | 113 | 1,43 | 0 | Untersuchung: 7. 12. 25. Sekt.: Ca hepatis. Primärtumor unbekannt |
| 46 | H. ♀ | 83 | 124 | 123 | 104 | 98 | 1,49 | 0,4 | Magenca. mit Lebermetastasen |
| 47 | P. ♀ | 94 | 115 | 129 | 129 | 97 | 1,37 | 1,5 | Sektion: Leberechinokokkus. Leberabszeß. |
| 48 | T. ♂ | 54 | 78 | 83 | 83 | 64 | 1,53 | 4,13 | Leberechinokokkus |

Die Fälle 45 und 46, bei denen es sich um *carcinomatöse* Durchwachsung der Leber handelt, zeigten nur gering pathologische Blutzuckerkurven entsprechend dem stets nur geringen Ausfall an normalem Lebergewebe.

Von den beiden Patienten (47, 48 der *Tab. 9*), die an *Leberechinokokkus* litten, zeigte der erstere (es bestand hier eine Komplikation durch Leberabsceß) eine leicht abnorme, der zweite eine normale Blutzuckerkurve. Die starke Galaktosurie bei Fall 48 dürfte nicht durch Leberinsuffizienz, sondern durch konstitutionelle Abnormitäten (s. o.) bedingt sein.

Wie verhalten sich nun die *entzündlichen Erkrankungen* der intra- und extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase sowie die *Steinerkrankungen* der Galaktosebelastung gegenüber?

Tabelle 10. *Cholangitis.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 49 | H. ♀ | 82 | 179 | 204 | — | 125 | 2,48 | ? | |
| 50 | S. ♂ | 102 | 144 | 150 | 148 | 148 | 1,47 | 5,1 | und alte Malaria. Lues latens |
| 51 | F. ♂ | 84 | 134 | 129 | 113 | 98 | 1,59 | 1,51 | Operation 19. 2.: Choledochusstein, Cholangitis. Untersuchung: 16. 2. 26 |
| 52 | Z. ♂ | 83 | 135 | 119 | 109 | 101 | 1,62 | 0,224 | |

Wie Fall 49—52 der *Tab. 10* zeigen, kommt es bei den ausgesprochenen *Cholangitiden* zu mehr oder weniger pathologischen glykämischen Reaktionen. Typus einer reinen schweren fieberhaften Cholangitis mit Leberparenchymschädigung ist Fall 49, der eine hochpathologische Reaktion auf Galaktose erkennen ließ. Ähnlich lag es im Fall 50, der allerdings durch auf alter Lues und Malaria beruhender Leberschädigung kompliziert war. Fall 51 und 52 lassen nur leicht abnorme Reaktionen erkennen; hier beschränkte sich die Erkrankung auch größtenteils auf die extrahepatischen Gallenwege. Im Falle 51 zeigte die Operation einen Choledochusverschlußstein.

Diejenigen Patienten, bei denen es sich um eine *Erkrankung der Gallenblase ohne weitere Komplikationen* handelte, verhielten sich, wie die Fälle 53, 55—58, 61—62 der *Tab. 11* zeigen, der Galaktosebelastung gegenüber wie völlig lebergesunde Patienten. Nie hatte die Dauer der Erkrankung oder die Stärke des Ikterus irgendeinen Einfluß auf die Reaktionen. Auch gerade in diesem Ergebnis liegt der hohe differentialdiagnostische Wert der Methode begründet: besteht das klinische Bild einer Leber- oder Gallenwegserkrankung, so schließt der negative Ausfall der Galaktoseprobe eine schwere Leberparenchymstörung aus und deutet auf eine extrahepatische Gallenwegserkrankung. Die glykämische Reaktion ist an Feinheit in der *Aufdeckung von Komplikationen* der Prüfung auf Galaktosurie bedeutend überlegen. Dies beweisen beispielsweise die nächsten Fälle. Im Fall 54 handelte es sich dem klinischen Bilde nach

Tabelle 11. *Cholecystitis, Cholelithiasis.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 53 | Sch. ♂ | 65 | 92 | 101 | — | 87 | 1,55 | 1,47 | |
| 54 | M. ♀ | 115 | 141 | 165 | — | 158 | 1,43 | 0 | Untersuchung: 3. 12. 25. 4. 12. Operation: Cholelithiasis, Akute Pankreasnekrosen |
| 55 | K. ♀ | 98 | 110 | 110 | — | 110 | 1,12 | 0 | 1. Untersuchung: 11. 12. 25. |
| | | 70 | 90 | 110 | — | 88 | 1,57 | 0 | 2. Untersuchung: 24. 12. 25 Operation: Chole-, Choledocholithiasis (20. 2. 26) |
| 56 | H. ♀ | 82 | 95 | 103 | — | 101 | 1,25 | 0 | |
| 57 | St. ♀ | 74 | 94 | 110 | 104 | 102 | 1,48 | 0,18 | |
| 58 | T. ♂ | 69 | 118 | 128 | — | 86 | 1,85 | 2,92 | |
| 59 | Sch. ♂ | 90 | 147 | 141 | — | 98 | 1,63 | 2,56 | Hepar et lien magnum |
| 60 | B. ♂ | 73 | 105 | 110 | — | 111 | 1,52 | 0,58 | und Leberparenchymschädigung |
| | | 84 | 102 | 118 | — | 119 | 1,41 | 1,06 | |
| 61 | Sch. ♂ | 66 | 92 | 99 | 79 | 66 | 1,5 | 1,15 | Diagnose zweifelhaft |
| 62 | W. ♀ | 88 | 99 | 97 | 101 | 98 | 1,14 | 0,06 | |

um eine schwere eitrige Cholecystitis. Während im Urin keine Galaktose ausgeschieden wurde, ergaben die Blutzuckeruntersuchungen erhöhten Nüchternwert, der schon an sich auf Pankreasbeteiligung hinwies. Durch den weiteren Verlauf der glykämischen Reaktion (s. Tabelle) wurde dieser Verdacht bekräftigt, durch die am nächsten Tage vorgenommene Operation bestätigt. Aus diesem Falle ist die Lehre zu ziehen, aus einer abnormen Kurve bei Cholelithiasis *und* hohem Nüchternwert eher an Pankras-, denn an Leberbeteiligung zu denken.

Fall 59 und 60 ergaben in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild, das eine Leberparenchymschädigung erkennen ließ, leicht abnorme Blutzuckerkurven, im ersten Fall durch erhöhte Werte (mit pathologischer Galaktosurie), im 2. Fall durch leicht verlängerte Kurven (bei normalem Galaktosewert im Urin).

Tabelle 12. *Erkrankungen der blutbereitenden Organe.*

| Nr. | Name | Blutzucker in mg-% | | | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | nüchtern | nach 30 Min. | nach 60 Min. | nach 90 Min. | nach 120 Min. | Hyperglykämischer Quotient | Galaktosurie in g | |
| 63 | Sch.♀ | 116 | 139 | 144 | — | 125 | 1,24 | 0 | Untersuchung: 16. 12. 25. † 17. 12. Perniziöse Anämie |
| 64 | M.♂ | 100 | 116 | 115 | 122 | 122 | 1,22 | 0 | Perniziöse Anämie |
| 65 | L.♀ | 88 | 127 | 134 | 104 | 96 | 1,52 | 0,264 | Myeloische Leukämie |
| 66 | B.♀ | 70 | 88 | 112 | 117 | 97 | 1,67 | 0,858 | hämolytischer Ikterus |

Die in *Tab. 12* zusammengestellten Fälle betreffen 2 Patienten mit *perniziöser Anämie.* Sie lassen beide in der Blutzuckerkurve eine nicht sehr erhebliche Störung in der Verarbeitung der *Galaktose* erkennen bei völlig fehlender Galaktosurie. Auch der Fall von *myeloischer Leukämie* (65 der Tab. 12), der eine sehr große Leber- und Milzschwellung zeigte, wies leicht erhöhte Blutzuckerwerte auf. Fall 66, bei dem ein großer Milztumor, Hyperbilirubinämie bei normaler Erythrocytenresistenz bestand, zeigte nur minimal die obere Grenze überragende Werte, die Kurve ist als normal zu betrachten.

## *Zusammenfassung.*

1. Bei nicht leberkranken Patienten zeigt die nach Belastung mit 40 g Galaktose in $^1/_2$stündlichen Abständen gewonnene Blutzuckerkurve normale oder nur minimal die Norm überragende Werte. Der nach 2 Stunden erzielte Blutzuckerwert ist mitunter gegenüber dem Nüchternwert noch leicht erhöht. Sofern der hyperglykämische Quotient die Zahl 1,5 überragt, ist dies durch einen sehr niedrigen Nüchternwert bedingt. Die Galaktosurie überschritt nicht die Menge von 1,2 g.

2. Bei Basedowscher Erkrankung, bei pankreatogenen Störungen kommt eine hinsichtlich absoluter Höhe des Anstieges und verzögertem Abfall der Blutzuckerwerte pathologische Kurve zustande. Bei abnormer Kurve ist daher auch stets an die Möglichkeit eines latenten Diabetes zu denken.

3. Bei Icterus catarrhalis, bei Leberatrophie, bei Icterus lueticus bewirkt Galaktosebelastung stark erhöhte absolute Blutzuckerwerte mit deutlich protrahiert verlaufender Kurve. Der hyperglykämische Quotient

ist dementsprechend sehr hoch. Der pathologischen glykämischen Reaktion entsprechen hohe Galaktosemengen im Urin, wenngleich zwischen Blutzuckerkurve und Galaktoseausscheidung ein bestimmt berechenbares Verhältnis nicht besteht. 2 Fälle von in Abheilung begriffenem Icterus catarrhalis zeigten abnorme Galaktosurie bei normaler Blutzuckerkurve. Im Übrigen war letztere an Feinheit der Galaktosurie überlegen.

4. Sowohl bei Lebercirrhose (auch bei der Leberlues) sowie bei Stauungsleber ist die glykämische Reaktion durch positiven Ausfall der Prüfung auf Galaktosurie oft überlegen und daher hier besonders in Anwendung zu bringen. Sie weist abnorme Reaktion auf zugeführte Galaktose nach, wenn diese durch Ausscheidung pathologischer Galaktosemengen im Urin nicht möglich ist.

5. Bei circumscripten Lebererkrankungen (Carcinom, Echinokokkus) weicht, soweit aus meinen spärlichen Untersuchungen ein Schluß zu ziehen ist, die Reaktion nicht wesentlich von der Norm ab.

6. Während bei Cholangitis sich proportional zur Schwere des Krankheitsbildes die schlechte Verarbeitung der Galaktose in der abnormen glykämischen Reaktion zu erkennen gibt, zeigen die Fälle von Gallenblasenerkrankung, sofern sie unkompliziert sind, durchaus normales Verhalten. Diese Tatsache ist differentialdiagnostisch von größter Bedeutung, auch hinsichtlich der Indikation zu chirurgischer Therapie.

7. Die Stärke des etwa bestehenden Ikterus ist ohne jeden Einfluß auf die Reaktion des Organismus nach Galaktosebelastung.

8. Bei Erkrankungen der blutbereitenden Organe läßt sich eine leicht veränderte glykämische Reaktion feststellen, ohne daß Galaktosurie auftritt.

---

## Literatur.

[1]) *Abderhalden*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Bd. I. 1923. — [2]) *Abderhalden*, Handbuch der Biochemie, Bd. 8. Fischer 1925. — [3]) *Worm-Müller*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63**. 1885. — [4]) *Isaac*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **89**. 1914; Med. Klinik 1920; Berlin. klin. Wochenschr. 1919; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**. 1925. — [5]) *Voit*, Zeitschr. f. Biol. 1891. — [6]) *Kausch* u. *Socin*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1893. — [7]) *Brocard*, Ausnutzung der Zuckerarten. Paris 1902. — [8]) *Hofmeister*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **25**. 240. — [9]) *Strauss*, Berlin. klin. Wochenschr. 1898. — [10]) *Isaac* u. *Adler*, Zeitschr, f. physiol. Chem. **115**. 1921. — [11]) *Barrenscheen*, Biochem. Zeitschr. **58**. 1914. — [12]) *Hamburger* u. *Brinkmann*, Proc. of. Konink. Akad. van Wetenschapen te Amsterdam 19, 21, 22; Biochem. Zeitschr. **128**. 1922. — [13]) *Hohlweg*, Zeitschr. f. Biol. 1910; Münch. med. Wochenschr. 1913; Arch. f. klin. Med. 1909. — [13a]) *Rowe*, Arch. of intern. med. **34**. 1924. — [14]) *Pollak*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923. — [15]) *Hetényi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912. — [16]) *Baudouin*, Thèse de Paris 1908. — [17]) *Frank*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 1911. — [18]) *Isaac*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **27**. 1925. — [19]) *Wörner* u. *Reiss*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 18. — [20]) *Strauss*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — [21]) *Churchmann*, Bull. of Johns Hopkins hosp. **22**. 1911. — [22]) *Steiger*, Korrespondenzbl. f. Schweiz.

Ärzte **44**. 1914. — [23]) *Hohlweg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. 1909. — [24]) *Ritter*, Ergebn. d. Chir. u. Orthop. 1924. — [25]) *Bauer, R.*, a) Wien. med. Wochenschr. 1906, Nr. 1 u. 52. b) Dtsch. med. Wochenschr 1908, Nr. 35; c) Wien. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 24; d) Wien. Arch. f. inn. Med. **6**. 1923. — [26]) *Roubitschek*, Arch. f. klin. Med. **108**. 1912. — [27]) *Wörner*, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. — [28]) *Draudt*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol **72**. 1913. — [29]) *Wörner*, Med. Klinik 1919, Nr. 45. — [30]) *v. Descatello* u. *Oszacki*, Med. Klinik 1913, Nr. 9. — [31]) *Eppinger*, Verhandlg. d. Ges. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh. 1925. — [32]) *Wagner*, Zeitschr. f. klin. Med. 1914. — [33]) *Dedichen*, zit. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 136. — [34]) *Reiss* u. *Jehn*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912. — [35]) *Wörner*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912. — [36]) *Hatiegan*, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 14. — [37]) *Ritter*, Ergebn. d. Chir. u. Orthop. 1924. — [38]) *Wörner*, Med. Klinik 1919; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 15. — [39]) *Hetényi*, Wien. klin. Wochenschr. 1924. — [40]) *Strauss*, Neurolog. Zentralbl. 1913, Nr. 20.; Dtsch. med. Wochenschr. 1901; Münch. med. Wochenschr. 1913; Therapie d. Gegenw. 1903, 1911, 1915. — [41]) *Pollitzer*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 40; 1912, Nr. 30. — [42]) *Pavy*, Journ. of Physiol. **24**. 1899, zit. nach *Bang*[43]). — [43]) *Bang*, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913. — [44]) *Blumenthal*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**. 1905. — [45]) *Bodansky*, Journ. of biol. chem. **56**. 1923. — [46]) *Folin* u. *Berglund*, zit. nach *Foster*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 1922. — [47]) *Foster*, Journ. of biol. chem. **55**. 1923. — [48]) *Kahler* u. *Machold*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 18. — [49]) *Kähler*, Med. Klinik 1925, Nr. 35. — [50]) *Hagedorn* u. *Jensen*, Biochem. Zeitschr. 1923.

(Aus der II. Medizinischen Poliklinik der Charité in Berlin. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Fr. Kraus.*)

# Über funktionelle Albuminurien.

Von

**Herbert Medem.**

*(Eingegangen am 25. Juni 1926.)*

In neuerer Zeit hat *v. Hoesslin* gezeigt, daß man bei Nephritikern durch Alkaligaben die Albuminurie wesentlich verringern kann. Zum Verschwinden gebracht werden kann die Albuminurie hierdurch jedoch nicht. Dagegen zeigen eine ganze Reihe älterer und neuerer Untersuchungen, daß bei den sog. funktionellen Albuminurien die Eiweißausscheidungen durch Alkaligaben völlig zum Schwinden gebracht werden können. Erfahrungen hierüber sind in bezug auf die authostatische Albuminurie von *E. Fraenkel, Arnoldi, Nassau,* in bezug auf die Sportsalbuminurie von *Bornstein* und *Lippmann, Fraenkel* und *Tissot,* in bezug auf funktionelle Albuminurien ohne erkennbare Ursachen von *v. Noorden* und *v. Hoesslin* und Anderen mitgeteilt worden. Auf die verschiedenen Theorien zur Erklärung der Albuminurie im allgemeinen und der funktionellen Albuminurie im besonderen soll hier nicht eingegangen werden. Diese Theorien sind sämtlich experimentell nicht sicher genug begründet. Rein klinisch ist es aber eine Notwendigkeit, diagnostische Merkmale zu finden, die eine Unterscheidung zwischen der organisch bedingten krankhaften und der rein funktionellen harmlosen Albuminurie ermöglichen. Eine solche Unterscheidungsmöglichkeit würde besondere Bedeutung für den praktischen Arzt und die poliklinische Untersuchung besitzen, wenn sie mit einfachen Hilfsmitteln und ohne Zuhilfenahme des modernen Rüstzeugs der Klinik zum Ziele führen würden. Ein Weg hierzu darf vielleicht in der Beeinflußbarkeit der Eiweißausscheidung durch Alkalidarreichung gesehen werden. Gelingt es, nachzuweisen, daß bei klinisch sicheren Nierenerkrankungen durch Alkaligaben die Albuminurie nicht zum völligen Schwinden gebracht werden kann, während sie bei den sog. funktionellen Albuminurien völlig verschwindet, so wäre hierdurch eine ausreichende Möglichkeit zur Unterscheidung beider gegeben. Die nachfolgenden Mitteilungen umfassen eine Anzahl von hierher gehörigen Beobachtungen.

Unser Material stammt von einem Beobachtungsschnitt von 2 Jahren der zweiten Medizinischen Poliklinik der Charité. Die Auswahl der Fälle

hat sich wahllos auf die verschiedensten Fälle von Albuminurien erstreckt. Die Einteilung erfolgte in zwei große Gruppen, nämlich erstens in Patienten ohne eine nachweisbare Nierenerkrankung, zweitens in Patienten mit einer nachweisbaren Nierenerkrankung. Der Nachweis, daß es sich bei den Fällen der Gruppe 2 um eine Erkrankung der Niere handelte, konnte teils nur durch die Anamnese, teils auch durch andere Untersuchungsmethoden erbracht werden.

Unser Vorgehen gestaltete sich folgendermaßen: Wurden bei einem Patienten auch nur Spuren von Eiweiß im Urin festgestellt (meist Probe mit Sulfosalycilsäure, einige Male zur Bestärkung die Kochprobe), so wurde zunächst eine Sediment angesetzt. Nach der Anamnese genaue klinische Untersuchung. Den nun für die Untersuchung geeigneten Patienten wurde aufgegeben, täglich morgens, mittags und abends einen gehäuften Teelöfel Natrium bicarbonicum zu sich zu nehmen. Nach zwei Tagen wurde der Patient zur Urinuntersuchung wieder bestellt.

*Gruppe I.*

*Fall 1.* Pat. E. B., 22 Jahre alt.

Anamnese: Pat. ist wegen Primäraffekt auf der Hautklinik in Behandlung, wo im Urin Eiweiß gefunden wurde. Innere Organe: o. B. Blutdruck: Nach Riva-Rocci 105/60. Alb.: ++. Sediment: Plattenepithelien, mäßig Leukocyten. Klinische Diagnose: Lues. Funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb.: —. Sed.: o. B.

*Fall 2.* Pat. F. S., 18 Jahre alt.

Anamnese: Wegen Lungenleiden auf der Heilstätte in Behandlung gewesen. Jetzt starker Auswurf. Nachtschweiße und subfebrile Temperaturen. I. O.: Feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungenspitzen. Tbc. im Sputum: +, Temperatur 37,9. Alb.: +. Sed.: massenhaft Leukocyten, vereinzelte Erythrocyten, einige hyaline Zylinder. R. R. 105/75. Trotz Natr. bi. bleibt Alb. positiv. Sed.: Dasselbe. Klin. Diagn.: Tbc. pulmonum.

*Fall 3.* Pat. M. T., 28 Jahre alt.

Anamnese: Pat. ist wegen Lichen chron. simpl. in der Hautklinik in Behandlung. Dort Alb. geringe Spuren. I. O.: o. B. R. R.: 105/75. Alb.: geringe Spuren. Sed.: Schleim, vereinzelte Leukocyten, Plattenepithelien. Klin. Diagn.: Lichen simpl., funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Alb. nach 2 Tagen —. Sed.: dasselbe.

*Fall 4.* Pat. E. W., 25 Jahre alt.

Anamnese: Seit 3 Monaten Schwächegefühl, Husten, Auswurf, Nachtschweiß. I. O.: Röntgenbefund: Beide Spitzen verschattet, hellen nicht auf. Zwerchfelladhäsionen rechts. Verkalkte Hilusdrüsen. Temp. 36,5. R. R.: 120/70. Alb.: +. Sed.: Leukocyten, Erythrocyten, Krystalle. Klin. Diagn.: Tbc. pulmonum. funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: o. B.

*Fall 5.* Pat. R. T., 36 Jahre alt.

Anamnese: Früher Gelenkrheumatismus gehabt, jetzt Schmerzen im Kreuz beim Bücken. I. O.: o. B. R. R.: 115/70. Alb.: +. Sed.: Plattenepithel, Schleim. Klin. Diagn.: Lumbago, funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: o. B.

*Fall 6.* Pat. E. S., 54 Jahre alt.

Anamnese: Vor einigen Jahren Stoß mit Deichsel gegen die rechte Seite. Seitdem Beschwerden in der rechten Leistengegend, die bis in die Nierengegend

ausstrahlen. I. O.: Leichter Druckschmerz in der rechten Unterbauchgegend, sonst o. B. R. R.: 135/110. Alb.: +. Sed.: Leukocyten, Plattenepithelien. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed. dasselbe. Pat. entzog sich der weiteren Untersuchung.

*Fall 7.* Pat. K. K., 32 Jahre alt.

Anamnese: Große Mattigkeit, Schmerzen in der linken Hüftgegend. I. O.: o. B. R. R.: 110/96. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Mäßig Leukocyten, vereinzelte granulierte und hyaline Zylinder. Klin. Diagn.: Leistenhernie. (Chirurgische Klinik). Funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. 2 Tage später Alb. —. Sed.: vereinzelte Leukocyten.

*Fall 8.* Pat. I. L., 54 Jahre alt.

Anamnese: Anfälle von Atemnot, besonders morgens, weißlich zäher Auswurf, Husten. I. O.: Übre beiden Lungen reichlich Giemen und Schnurren. Tbc. im Sputum. Temperatur 36,6. R. R.: 120/90. Alb.: geringe Spuren. Sed.: Leukocyten, Schleim, keine Zylinder. Klin. Diagn.: Chronische Bronchitis, funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich, nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: mäßig Leukocyten, harnsaures Natron.

*Fall 9.* Pat. A. Sch., 51 Jahre alt.

Anamnese: Husten, Mattigkeit, etwas Auswurf. Fieber. I. O.: Über der linken Lunge Schallabschwächung, feuchte mittelblasige Rasselgeräusche; über beiden Lungen Giemen und Pfeifen. Tbc.: +. R. R.: 120/100. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Viele Leukocyten, Erythrocyten, hyaline Zylinder. Klin. Diagn.: Tbc. pulmonum + Bronchitis. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. geringe Spuren. Sed.: Schleim, Erythrocyten, Leukocyten, hyaline Zylinder.

*Fall 10.* Pat. A. Sch., 23 Jahre alt.

Anamnese: Anfallsweise Schmerzen in der Nierengegend, Stiche in der Lunge. Kein Auswurf, wenig Husten. I. O.: Schallabschwächung über dem linken Oberlappen. Röntgenbefund: Beide Lungen, besonders links, stark verschleiert, hellen nicht auf. Temperatur 36,9. Tbc.: —. R. R.: 110/75. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Mäßig Leukocyten. Klin. Diagn.: Tbc. pulmonum, funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: o. B.

*Fall 11.* Pat. P. K., 17 Jahre alt.

Anamnese: Husten, Auswurf, Nachtschweiße, Gewichtsverlust. Fieber. I. O.: Über der linken Lunge kleinblasige Rasselgeräusche. Verschärftes Expirium beiderseits. R. R.: 110/80. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Leukocyten, Plattenepithelien, Schleim. Klin. Diagn.: Tbc. pulmonum. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. geringe Spuren, nach weiteren 2 Tagen Alb. +. Sed.: dasselbe.

*Fall 12.* Pat. W. M., 27 Jahre alt.

Anamnese: Vor einem halben Jahre Grippe, jetzt Husten, Auswurf, keine Nachtschweiße. I. O.: Lungen: Emphysem, Giemen und Schnurren. Schachtelton. Tbc.: —. R. R.: 100/70. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Vereinzelte Leukocyten. Plattenepithelien, amorphe Krystalle. Klin. Diagn.: Emphysem. Funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —, nach weiteren 3 Tagen ohne Natr. bi. Alb.: geringe Spuren.

*Fall 13.* Pat. A. B., 16 Jahre alt.

Anamnese: In der Hautklinik wegen Psoriasis in Behandlung. I. O.: o. B. R. R.: 120/75. Alb.: +. Sed.: Nicht abgesetzt. Klin. Diagn.: Psoriasis, funkt. Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —, nach weiteren 2 Tagen ohne Natr. bi. Alb. +. Sed.: Leukocyten und hyaline Zylinder.

*Fall 14.* Pat. A. B., 25 Jahre alt.

Anamnese: Wegen Larynx-Tbc. auf der Ohrenklinik in Behandlung. I. O.: Feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungenspitzen.Tbc.: ++. Höchste Tempe-

ratur 36,9. R. R.: 105/60. — Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Wenig Leukocyten. Klin. Diagn.: Tbc. pulmonum. Funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —.

*Fall 15.* Pat. G. B., 19 Jahre alt.

Anamnese: Mit 2 Jahren nierenkrank (?). Jetzt bisweilen Stiche in beiden Brustseiten, besonders links und nach körperlichen Anstrengungen. I. O.: Rechte Spitze verschärftes Expirium. Temperatur 36,5. Tbc.: —. R. R.: 105/60. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Vereinzelte Leukocyten, wenig Phosphate. Klin. Diagn.: Tbc. incipiens, ohne nachweisbare Albuminurie. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —, Natr. bi. abgesetzt, Alb. —. Nach $1^1/_2$stündiger Rückenlage Urin: hauchfeine Trübung bei der Sulfosalizylsäureprobe. Nach weiterer einstündiger Rückenlage Alb. —.

*Fall 16.* Pat. M. G., 49 Jahre alt.

Anamnese: Als Kind Scharlach. Klagt jetzt über Schmerzen in der Herz- und Rückengegend. I. O.: o. B. R. R.: 125/90. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Leukocyten und hyaline Zylinder. Klin. Diagn.: Nervöse Herzbeschwerden. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: Vereinzelte Leukocyten.

*Fall 17.* Pat. M. K., 16 Jahre alt.

Anamnese: Mit 5 Jahren Scharlach. Seit 2 Jahren Atemnot, Herzklopfen, leicht aufgeregt, Haarausfall. I. O.: Vergrößerte Schilddrüse, Tremor der Hände, Puls 96. R. R.: 125/90. Alb.: +. Sed.: Ganz vereinzelte Leukocyten. Klin. Diagn.: Morbus Basedowii. Funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: o. B.

*Fall 18.* Pat. E. R., 22 Jahre alt.

Anamnese: Häufig Schwächeanfälle, Husten und Halsschmerzen. I. O.: Lunge und andere Organe o. B. R. R.: 110/75. Alb.: +. Sed.: Leukocyten, einige hyaline Zylinder, Krystalle. Klin. Diagn.: ? Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. +. Sed.: Dasselbe.

*Fall 19.* Pat. O. A., 71 Jahre alt.

Anamnese: Seit 3—4 Wochen Schmerzen in der Kreuzgegend. I. O.: Weite I. K. R. Schlecht bewegliche Zwerchfellspangen. Beide Spitzen hellen schlecht auf. R. R.: 105/60. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Massenhaft Leukocyten, harnsaures Natron. Klin. Diagn.: Emphysem, funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. 2 Tage später Alb. —, Leukocyten, amorphe Krystalle.

*Fall 20.* Pat. K. H., 40 Jahre alt.

Anamnese: 1916 Lues, 4 kombinierte Kuren. Vor 3 Jahren letzte Kur. In letzter Zeit Nachtschweiße, Mattigkeit. Urin sieht rot aus. I. O.: Kyphoskoliose der Rückenwirbelsäule, breites Cor. Röntgenbefund: Rechte Spitze dunkel, hellt wenig auf. WaR. ++. R. R.: 165/110. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Erythrocyten, mäßig Leukocyten, Plattenepithel, Schleim. Klin. Diagn.: Lues. Tbc. pulmonum, funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. 2 Tage später Alb. —. Sed.: Wenig Leukocyten.

*Fall 21.* Pat. K.H., 15 Jahre alt.

Anamnese: Scharlach. Mit 3—6 Jahren Gelenkrheumatismus, anschließend Nierenentzündung. Pat. leidet an Krämpfen seit 4—6 Wochen. Ohne Bewußtsein, anschließend tiefer Schlaf. I. O.: o. B., linkes Bein verkürzt, dadurch Skoliose. R. R.: 105/70. Alb.: +. Sed.: Einzelne Leukocyten und Erythrocyten. Klin. Diagn.: Genuine Epilepsie; funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. 2 Tage später Alb. —. Sed.: o. B.

*Fall 22.* Pat. H. Sch., 13 Jahre alt.

Anamnese: Schularzt hat einen Herzfehler festgestellt. Seit 1 Monat auffallend starkes Herzklopfen und Beklemmungen. I. O.: Erster Ton an der Spitze paukend,

Spitzenstoß bebend. Verbreiterung nach links. Puls: 88. R. R.: 115/75. Alb.: +. Sed.: Wenig Erythrocyten und Leukocyten. Schleim. Klin. Diagn.: Wachstumsherzbeschwerden. Funktionelle Alb. Natr. b.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: o. B.

*Fall 23.* Pat. H. S., 56 Jahre alt.

Anamnese: Seit einigen Wochen Anschwellung der Fußgelenke. I. O.: o. B. Röntgenbefund: Aortenknopf, Kugelherz, starke ödematöse Anschwellung des linken Unterschenkels. R. R.: 140/90. Alb.: Geringe Spuren. Sed.: Leukocyten und Schleim. Klin. Diagn.: Thrombose des linken Unterschenkels; funktionelle Alb. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. —. Sed.: o. B.

*Gruppe II.*

*Fall 1.* Pat. F. E., 39 Jahre alt.

Anamnese: Nierenleiden gehabt; Husten, Auswurf, Schmerzen in der Nierengegend. I. O.: Leichte Druckempfindlichkeit in der Nierengegend, sonst o. B. R. R.: 145/100. Alb.: ++. Sed.: Mäßig Erythrocyten, hyaline und granulierte Zylinder, einige Leukocyten. Klin. Diagn.: Nephritis (Kombinationsform). Natr. bi.: 3 mal täglich Alb. bleibt positiv. Sed.: Dasselbe.

*Fall 2.* Pat. H. B., 37 Jahre alt.

Anamnese: 1918 Nierenentzündung gehabt. Schmerzen in den Nieren und im Kreuz. I. O.: Systolisches Geräusch an der Herzspitze. R. R.: 165/85. Alb.: +. Sed.: Leukocyten, Plattenepithelien. Klin. Diagn.: Chronische interstitielle Nephritis. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. +. Sed.: Hyaline Zylinder, Erythrocyten, Leukocyten.

*Fall 3.* Pat. F. B., 65 Jahre alt.

Anamnese: 1900 Rheumatismus und Nierensteine. (Es sollen 2 Steine abgegangen sein). Vor 2 Jahren wegen Nierenleiden in Behandlung gewesen. Seit 3 Tagen Schmerzen in der linken Nierengegend. I. O.: Druckempfindlichkeit an den Intercostalnerven. Herz, Lunge o. B. R. R.: 110/65. Alb.: +. Sed.: Massenhaft Leukocyten, wenig Erythrocyten. Klin. Diagn.: Intercostalneuralgie, Nierensteine? Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. +. Sed.: Dasselbe.

*Fall 4.* Pat. M. W., 45 Jahre alt.

Anamnese: 6 mal Gelenkrheumatismus gehabt, zuletzt 1918—1920. Seit 5 Wochen Schmerzen in der Nierengegend. I. O.: Cor nach links verbreitert, keine Ödeme. R. R.: 110/65. Alb.: +. Sed.: Hyaline Zylinder und Leukocyten. Klin. Diagn.: Herzhypertrophie. Natr. bi.: 3 mal täglich. Nach 2 Tagen Alb. geringe Spuren. Sed.: Dasselbe.

*Fall 5.* Pat. H. H., 15 Jahre alt.

Anamnese: Vor 2 Jahren Diphtherie, seit 1 Jahr Schmerzen in der Nierengegend. Schlechter Allgemeinzustand. Subfebrile Temperaturen. I. O.: Spitzenstoß paukend, Nierengegend druckempfindlich. Temperatur 37,0. R. R.: 125/75. Alb.: ++. Sed.: Granulierte Zylinder, verfettete Epithelien, Leukocyten. Klin. Diagn.: Chronische Nephritis. Natr. bi.: 3 mal täglich. Alb. bleibt dauernd positiv. Sed.: Dasselbe.

Im allgemeinen sei noch erwähnt, daß in der Mehrzahl der Fälle durch die Alkaligaben der Urin nicht alkalisch wurde. In einigen Fällen war dies jedoch der Fall.

Wir finden nun rein rechnerisch in Gruppe 1 in 4 Fällen (Fall 2, 9, 11 und 18) ein völliges Nichtreagieren der Albuminurie auf das Alkali. Während in den 5 Fällen der Gruppe 2 keinmal eine Wirkung des Natron bi. zu verzeichnen ist.

Bei den Fällen 2, 9 und 11 handelt es sich jedesmal um eine aktivierende Lungentuberkulose mit subfebrilen Temperaturen. Natürlich ist es schwer zu sagen, ob hier nicht schon eine Schädigung seitens der Tuberkulose auf das Nierengewebe vorliegt. Aber auch schon die vorhandenen geringen Temperaturen können die Ursache der Albuminurie sein. Die Fieberalbuminurie, die zuweilen an den funktionellen Albuminurien gerechnet wird, ist offenbar mit den früher geschilderten Störungen dieser Art nicht in eine Reihe zu stellen, da sie auf Alkaligaben nicht reagiert. Möglicherweise handelt es sich bei ihr um toxische Einwirkungen auf das Nierenepithel oder um eine direkte Beeinflussung durch die Temperaturerhöhung. Jedenfalls dürfen wir die Fälle 2, 9 und 11 aus unserer Betrachtung ausschalten. Es bleibt also ein Fall (18), bei dem nach Alkalisierung die Albuminurie bei Fehlen einer nachweisbaren Nierenerkrankung unbeeinflußt bleibt. Dagegen blieb in den Fällen mit organischer Nierenschädigung die Eiweißausscheidung jedesmal unbeeinflußt. Auf Beobachtung einer größeren Zahl dieser Art wurde kein Gewicht gelegt, da nach den Angaben der Literatur kaum ein Zweifel darüber bestehen kann, daß die Albuminurie in ihnen entweder gar nicht oder doch nur im Sinne einer Verminderung zu beeinflussen ist.

Dieses Ergebnis läßt die eingangs aufgestellte Behauptung berechtigt erscheinen. In weitaus der Mehrzahl aller Fälle verschwindet die Albuminurie auf Alkalisierung bei denjenigen Menschen, bei denen eine organische Nierenschädigung auf andere Art als eben durch die Albuminurie nicht nachgewiesen ist.

Die differentialdiagnostische Bedeutung dieser Tatsache für die Klinik ist groß, und es ist verwunderlich, daß sie bisher nicht in der Klinik in großem Maßstabe verwendet wurde, trotzdem die Wirkung des Alkali an sich seit langem bekannt ist.

Aber darüber hinaus läßt die vorliegende Untersuchung weitere Überlegungen allgemeiner Art zu. *von Leube* unterscheidet 3 Kategorien von Menschen: Einmal Menschen mit absolut undichtem Nierenfilter, das sind die Nephritiker, die ständig Eiweiß durch die Nieren durchtreten lassen; zweitens Menschen mit relativ dichtem Nierenfilter, zu denen die Albuminuriker gehören, und drittens Menschen mit absolut dichtem Filter, das sind die normalen.

Die vorliegenden Beobachtungen lenken erneut den Blick auf die Übergänge zwischen diesen Gruppen. Die große Mehrzahl der Fälle in Gruppe I gehören weder zur Geh-, noch zur Sports-, noch zur orthostatischen Albuminurie. Es sind vielmehr Menschen, die ohne irgendeinen Einfluß von außen, der säurebildend wirkt, Eiweiß ausscheiden, meist Angehörige des asthenischen Habitus.

Die abnorme Funktion ihrer Nieren mag 2 Gründe haben. Entweder genügen schon ganz geringe Säuerungen, wie sie bei minimaler Körper-

bewegung gebildet werden, dazu, um den Aciditätsgrad des Blutes wesentlich zu erhöhen. Dies wäre nur bei einem Mangel an Puffersubstanzen möglich. Oder aber die schon normalerweise bei geringer Muskelbewegung im Blut kreisende Milchsäure genügt schon, um das an sich leichter durchlässige Nierenepithel für Eiweiß undicht zu machen.

Die letztere Erklärung hat die größere Wahrscheinlichkeit für sich; denn einmal liegen bisher keine Beobachtungen darüber vor, daß erstens schwächliche Menschen besonders arm an Puffersubstanzen sind; zweitens aber ist anzunehmen, daß auch geringere Mengen von Puffern imstande sind, die bei minimaler Körperbewegung entstehenden Säuerungen wirksam zu machen.

Wir haben es also wahrscheinlich mit Menschen zu tun, die nicht nur, wie die Sportsleute oder die Orthostatiker, unter besonderen Lebensverhältnissen zu Albuminurikern werden, sondern für die schon die allgemeinen täglichen Lebensverhältnisse dazu genügen. Es liegt also hier ein Übergang von der funktionellen Albuminurie zu der nephritischen vor. Die Durchlässigkeit der Niere für Eiweiß ist schon so groß geworden, daß sie dauernd Eiweiß ausscheidet. Immerhin aber ist noch eine Abdichtung durch Alkaligaben möglich. Bei den Nephritikern fällt auch diese Möglichkeit fort.

Diese Gruppe der funktionellen Daueralbuminuriker ist also gegenüber den Nephritikern gut abzugrenzen. Dies ist auch gegenüber den anderen Gruppen der funktionellen Albuminurie möglich. Als Beweis möge folgender Fall dienen, der in der sportsärztlichen Untersuchungsstation der zweiten medizinischen Klinik von Herrn Dr. *Herxheimer* beobachtet wurde. Patient W. B., 26 Jahre, Polizeiwachtmeister, Langstreckenläufer seit 4 Jahren, hat schon viele große Wettkämpfe mitgemacht. Vor einem Vierteljahr während eines Laufes bei großer Hitze plötzlich große Abkühlung durch Begießung mit kaltem Wasser; seitdem bemerkte Patient, daß der Urin nach dem Lauf rot gefärbt war. Die mitgebrachte Probe ergibt: Alb.: ++. Sanguis: +. Sed.: Massenhaft Erythrocyten, hyaline und granulierte Zylinder.

Der frisch gelassene Urin ist frei von allen krankhaften Beimengungen. 1 bis 2 Stunden nach der Anstrengung soll der Urin seine rote Farbe verloren haben und völlig klar sein. Die Untersuchung nach zehnmaligem Auf- und Ablaufen einer dreistöckigen Treppe ergibt einen Urinbefund, der qualitativ durchaus dem mitgebrachten gleicht; jedoch erreichen die Beimengungen nicht die gleiche Größe. Bereits eine halbe Stunde später ist der Urin völlig frei. Nach Darreichung von 10 g Natr. bi. und abermaligem Treppenlaufen ist der Urin völlig frei von Albumen.

In diesem Falle ist sicherlich eine Nierenschädigung durch die Abkühlung insofern verursacht worden, als die Niere für Säureeinwirkungen bei Anstrengung weniger widerstandsfähig geworden ist. Jedoch ist die

Schädigung nicht so weit gegangen, daß es zu einer vollkommenen Durchlässigkeit kam.

Dieser Fall beweist, daß es bei der Beeinflussung der Alb. durch Alkali (was leicht eingewandt werden könnte) nicht lediglich auf den Grad der Eiweißausscheidung ankommt, sondern auf die Ursache derselben. Im vorliegenden Falle ist die Eiweißausscheidung eine viel größere als bei vielen Nephritikern, und doch wird sie durch Alkaligaben in ganz anderer Weise beeinflußt.

*Zusammenfassung.*

1. Die Fähigkeit von Alkaligaben, bei funktionellen Albuminurien die Eiweißausscheidung aufzuheben, wird differential diagnostisch verwertet.

2. Es werden 28 Fälle aufgeführt, in denen auf diese Weise eine Abgrenzung der funktionellen von der nephritischen Albuminurie ermöglicht wird. In einem Falle versagte die Methode.

3. Es wird auf Übergänge zwischen den einzelnen Gruppen der Albuminurie hingewiesen.

---

## Literatur.

*Jehle*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908. — *v. Dziembowski*, Therapie d. Gegenw. 1916. — *Pollitzer, H.*, Ren iuvenum 1913. — *Fränkel, H. C.* u. *Tissot*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1920, — *Bornstein* u. *Lippmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **86**. — *Kelling, G.*, Zentralbl. f. inn. Med. 1919, Nr. 20. — *Sonne, C.*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1920. — *Nassau*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 28. — *Schmidt, R.*, Zeitschr. f. klin. Med. **86**. 1918. — *Bauer, J.*, 1917. — *Volhard*, 1918. — *Uyeda, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**. 1923. — *Nassau*, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922. — *v. Norden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. — *v. Hösslin*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**. — *Strauss, Berlin* 1920. — *Araki*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15** u. **19**. — *Zillessen*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**. — *Arnoldi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1917. — *Kraus, Fr.* u. *Th. Brugsch*, Handbuch der speziellen Pathologie, Liefg. 71—75.

---

(Aus der medizinischen Klinik Halle a. S.. — Prof. Dr. *Volhard.*)

# Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

I. Mitteilung.

## Eine Bestimmungsmethode von freiem und gebundenem Phenol im Blut für klinische Zwecke.

Von

**Erwin Becher, Stillfried Litzner und Willi Täglich.**

(*Eingegangen am 25. Juni 1926.*)

Die Darmfäulnisprodukte im Blut sind bisher wenig untersucht worden, am meisten erforscht ist noch das Indican. Die Ursache beruht zweifellos in der Schwierigkeit der Methodik. Während die jetzt üblichen Methoden der Indicanbestimmung in Blut und Geweben durch die Untersuchungen von *Jolles*, *Haas*, *Rosenberg*, *Becher*, *Snapper* und *van Bommel*, *van Vloten* einigermaßen sichere Resultate liefern, besitzen wir noch keine einwandfreie quantitative Methode zur Feststellung der Phenole im Blut. Auch die im Harn angewandten Methoden ergeben ganz verschiedene Resultate. *Folin* und *Denis* finden mit einer neueren Methodik ganz erheblich größere Phenolmengen im Harn als früher mit den Titrationsmethoden festgestellt wurde. Die im Harn üblichen Methoden (*Kossler* und *Penny*, *Neuberg*, *Moser*, *Ellinger* und *Hensel*, *Siegfried* und *Zimmermann*) lassen sich nur für das Blut anwenden, wenn die Blutphenolwerte bei schwerster Niereninsuffizienz außerordentlich hoch sind, und wenn zur Untersuchung große Blutmengen zur Verfügung stehen. *Becher* und *Täglich*[1]) haben über die Bestimmung des Blutphenols und über die getrennte Ermittlung des Blutphenols und Kresols nach einer Methode, die im Prinzip der von *Siegfried* und *Zimmermann* entspricht, berichtet. Außer den Titrationsmethoden sind zur Phenolbestimmung eine Reihe weiterer Verfahren angegeben worden. *W. Autenrieth* und *F. Beutell*[2]) fällen das Phenol als Tribromphenolbrom durch im Überschuß zugesetztes Bromwasser, lassen das Gemisch 1—$1^1/_2$ Tag im Eisschrank stehen, sammeln den Niederschlag und trocknen ihn im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz. Colorimetrische Methoden zur

[1]) Zentralbl. f. inn. Med. 1925, Nr. 16.

[2]) Arch. pharmacol. 1910, 248, 112.

Phenolbestimmung im Harn sind schon früher von *F. Bordas* und *L. Robin*[1]) und von *R. Kiesel*[2]) angegeben worden. Die ersteren benutzen die durch Ammonpikrat oder Stickstoffdioxyd mit Phenollösung eintretende Färbung zum colorimetrischen Vergleich. *Kiesels* Methode beruht auf der Rotfärbung, die Millons Reagenz mit Phenol gibt; er vergleicht diese mit bekannten Phenollösungen. Die ursprünglich von *Kiesel* benutzte Millonsche Reaktion zum Phenolnachweis ist später von mehreren Forschern in anderer Modifikation angewandt worden.

*Weiss*[3]) hat ein einfaches, darauf begründetes Verfahren zur Phenolbestimmung im Harn angegeben. Das Tyrosin, welches ebenfalls die Millonsche Reaktion gibt, kann durch Fällung mit Ammonsulfat beseitigt werden. Der Harn muß zur Freimachung der gebundenen Phenole durch Kochen mit 5% Schwefelsäure hydrolysiert werden, da dabei auch Eiweiß und Albumosen Tyrosin abgeben können, müssen diese vorher durch Fällen mit 10proz. Bleiacetatlösung entfernt werden. *Weiss* hat eine Abtrennung der aromatischen Oxysäuren von den Phenolen nicht vorgenommen. *Haas*[4]) hat die Millonsche Reaktion in der *Weiss*schen Modifikation auch im enteiweißten Serum verwandt. Er hat die nach Hydrolyse ätherlösliche Fraktion durch ein Differenzverfahren ermittelt. Er kocht das Blutfiltrat am Steigrohr unter Schwefelsäurezusatz und macht in dem so hydrolysierten Filtrat die Millonprobe einmal direkt und einmal nach Ausätherung. Die Differenz zeigt nach *Haas* Phenole, Oxyphenole und aromatische Oxysäuren an. Wir halten eine direkte Bestimmung der Phenole mit der Millonreaktion im Harn oder im Blut nicht für zweckmäßig, da die Millonprobe durch andere Stoffe ganz erheblich gestört wird. Daß allein der Salzgehalt einer Lösung die der Millonreaktion stören kann, ist bekannt, und *Haas*[5]) hat in letzter Zeit darüber selbst Untersuchungen ausgeführt.

Es ist unseres Erachtens unter allen Umständen nötig, das zu bestimmende Phenol zu isolieren, was übrigens *Haas* und *Schlesinger*[6]) in einer Mitteilung über den Nachweis von Phenol und Kresol bei künstlicher Vergiftung mit diesen Stoffen auch getan haben. Phenolbestimmungen im Blut sind später von den amerikanischen Forschern *Benedikt* und *Theiss* und *Pelkan* mit Hilfe des Phenolreagens von *Folin* und *Denis* ausgeführt worden. Das *Folin-Denis*sche Phenolreagens ist aber keineswegs spezifisch und gibt mit einer ganzen Reihe anderer Körper eine Färbung, was *Folin* und *Denis* selbst angeben. Über die Unspezifität des Phenolreagens

---

[1]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **50**, 87. 1898.
[2]) Monatshefte f. prakt. Tierheilk. **15**, 84. 1904.
[3]) Biochem. Zeitschr. **110**, 258. 1920.
[4]) Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922, S. 34.
[5]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **104**. 1924.
[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **104**. 1924.

haben *Tisdall*[1]), *Haas* und *Trautmann*[2]) Untersuchungen angestellt. Auch wenn man das *Folin-Denis*sche Reagens im Ätherextrakt anwendet, treten nicht nur Kresol und Phenol, sondern auch andere Körper, darunter die aromatischen Oxysäuren in Reaktion. *Haas* und *Schlesinger* betonen mit Recht, daß es für biologische Probleme wichtig ist, bei den Phenolbestimmungsmethoden die flüchtigen Phenole (Phenol und Kresol) exakt zu isolieren.

Wir sind nach Prüfung anderer Methoden schließlich zu dem Prinzip der von *K. Kiesel* zuerst angewandten Millonschen Reaktion zurückgekommen, und haben eine Methode der Phenol- und Kresolbestimmung im Blut ausgearbeitet, mit der es gelingt, in jedem Blut den Phenol- und Kresolgehalt quantitativ zu bestimmen. Die Isolierung des Phenols geschah nach einem Verfahren, welches im Prinzip dem von *Ellinger* und *Hensel* angewandten nahekommt. Wir haben im Hinblick auf die bekannte Tatsache, daß fast allein die freien Phenole und nicht, oder nur in viel geringerem Maße die gekuppelten Phenole giftig sind[3]), auch bei unseren Untersuchungen eine Trennung von beiden vorgenommen. Die von uns angegebene Methodik erlaubt eine Trennung der beiden Fraktionen im menschlichen Blut.

Das Prinzip unserer Methode ist folgendes: Aus großen Blutmengen werden direkt nach Zusatz von Natriumbicarbonat ohne Enteiweißung die freien Phenole abdestilliert. Das Destillat wird erschöpfend ausgeäthert, der Äther verjagt und im Rückstand die Millonreaktion ausgeführt. Nach Entfernung der freien Phenole wird das Blut neutralisiert, mit sirupöser Phosphorsäure sauer gemacht und nun die gebundenen Phenole nach Hydrolyse abdestilliert. Auch dieses Destillat wird erschöpfend ausgeäthert, der Äther mit Bicarbonat zur Entfernung flüchtiger Säuren geschüttelt, dann verjagt und im Rückstand ebenfalls die Millonprobe ausgeführt. Der Ausfall der Millonprobe wurde quantitativ ausgewertet durch Vergleichen der Reaktion, die künstliche Phenol-Kresollösungen von bestimmten Gehalt mit der Millonschen Probe gaben. Wir haben zum Vergleich ein Gemisch genommen, welches $^3/_4$ p-Kresol und $^1/_4$ Phenol enthält, da diese Zusammenstellung den im Organismus vorkommenden Verhältnissen wahrscheinlich am nächsten kommt[4]). Wir halten es, wie wir schon früher betont haben, nicht für richtig, als Vergleichslösung ein beliebiges Phenolderivat zu nehmen und den erhaltenen Wert einfach in Phenol oder Kresol umzurechnen. Wir haben uns in sehr eingehenden Untersuchungen immer wieder davon überzeugen können, daß äquimolekulare Lösungen verschiedener Phenol-

---

[1]) Journ. of biol. chem. **44**, 409. 1920.

[2]) Zeitschr. f. physikal. Chem. **127**, 52. 1923.

[3]) Vgl. *Haas* u. *Schlesinger*, Arch. f. exp, Pathol. u. Pharmakol. **104**. 1924.

[4]) Siehe *Becher* u. *Täglich*, l. c.

derivate nie denselben Farbeneffekt bei der Millonreaktion ergeben. Zu der Bestimmung wurde nichtenteiweißtes Blut genommen, da wir nach Enteiweißung im Filtrat weniger Phenol als im nicht enteiweißten Blut fanden [s. *Becher* und *Täglich*[1]), *Becher*, *Litzner* und *Täglich*][2]). Folgende Tabelle möge den Unterschied der Resultate zwischen enteiweißtem und nicht enteiweißtem Blut zeigen.

| Phenol-Kresolgehalt im nicht-enteiweißten Blut | Phenol-Kresolgehalt nach Enteiweißung |
|---|---|
| 0,16 mg/% | 0,06 mg/% |
| 0,16 mg/% | 0,10 mg/% |
| 0,07 mg/% | 0,03 mg/% |
| 0,9 mg/% | 0,24 mg/% |

*Haas* und *Schlesinger*[3]) haben gezeigt, daß nach Zusatz von Phenol zum Blut bei der Enteiweißung ein erheblicher Teil des Phenols am Eiweißniederschlag haften bleibt. Nach Untersuchungen, die wir in Angriff genommen, aber noch nicht abgeschlossen haben, scheint das auch bei anderen aromatischen Substanzen des Blutes der Fall zu sein.

Es ist zur quantitativen Bestimmung der Phenole beim Normalen unbedingt nötig, größere Blutmengen (mindestens 100 ccm) zu verarbeiten, da nur dann eine positive Millonprobe erhalten wird. Bei hohen Werten von Blutphenol z. B. bei Niereninsuffizienz kommt man auch mit kleineren Blutmengen aus. Ferner ist es unter allen Umständen notwendig, das Destillat durch Ausäthern und Verjagen des Äthers einzuengen. Der negative Ausfall der Millonschen Reaktion im Destillat, der normalerweise immer vorhanden ist, besagt keineswegs, daß kein Phenol vorhanden ist. Aus diesem Grunde mußten wir durch getrenntes Ausäthern und Verarbeiten mehrerer Portionen feststellen, wie viel Destillat zum Erfassen des gesamten Phenols in 100 ccm Blut erforderlich ist. Wir haben deshalb 4 mal hintereinander 500 ccm Destillat getrennt untersucht. Es zeigte sich dabei, daß die letzten 500 ccm Destillat kein Phenol mehr enthielten. Die größte Phenolmenge war nicht immer in der ersten 500 ccm-Portion enthalten, sondern oft erst in der zweiten 500 ccm-Portion. Wir haben daher bei 100 ccm Blut, natürlich unter Zufügen von Wasser immer 1500 ccm abdestilliert und dieses dann verarbeitet. Wir haben die Frage geprüft, ob bei der Destillation mit Natriumbicarbonatzusatz schon eine Spaltung der gebundenen Phenole auftreten könnte, was allerdings von vornherein unwahrscheinlich war. Es ist natürlich besonders wichtig, gerade die freien, giftigen Phenole abzutrennen. Es wurde in mehreren Versuchen Blut mit Natriumbicarbonat destilliert und im Destillat der Phenolgehalt festgestellt. Nachdem das Destillat keine Phenole mehr enthielt, wurde noch weiter destilliert; es ging aber dann

---

[1]) l. c.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 40.

[3]) l. c.

kein Phenol mehr über. Wenn nun nach dem Ansäuern mit Phosphorsäure hydrolysiert und erneut destilliert wurde, gingen große Mengen vorher gebundenen Phenols ins Destillat. Auch die Tatsache, daß wir im normalen Blut nie freie Phenole fanden, während gebundene stets vorhanden sind, spricht dafür, daß eine Spaltung des gekuppelten Phenols beim Abdestillieren mit Natriumbicarbonat nicht eintritt. *Haas* und *Schlesinger* haben bei ihren Studien über die Phenolvergiftung die freien Phenole nach Zusatz von 5% Essigsäure abdestilliert. Sie behaupten in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß dabei keine Spaltung der gebundenen Phenole vorkommt. Wir haben in mehreren Versuchen bei demselben Blut vergleichend mit Natriumbicarbonat und in schwach essigsaurer Lösung die freien Phenole abdestilliert. Die Resultate wichen im allgemeinen nicht sehr voneinander ab. Es zeigte sich allerdings, daß nach Essigsäurezusatz etwas mehr freies Phenol übergeht als nach Bicarbonatzusatz. Es ist nicht ausgeschlossen, daß, wie auch andere Autoren annehmen, beim Destillieren mit dünner Essigsäure bei langem Kochen doch etwas gebundenes Phenol gespalten wird. Wenn man das mit Trichloressigsäure im Verhältnis 1 : 1 enteiweißte Blut überdestilliert, tritt stets eine Spaltung der gebundenen Phenole ein; die dann allerdings in hoher Konzentration vorhandene Trichloressigsäure kann zweifellos die Hydrolyse hervorrufen, obwohl sie durch das Erhitzen selbst sehr schnell zerstört wird. Eine Isolierung der freien Phenole im Blutfiltrat ist auch nicht gut möglich, wenn man nach *Folin-Wu* enteiweißt hat und das Filtrat durch die Schwefelsäure sauer ist. Bei der Enteiweißung wird scheinbar durch die Schwefelsäure eine gewisse Spaltung auch in der Kälte mit der Zeit bewirkt.

Bei der Hydrolyse und Destillation der gebundenen Phenole können natürlich flüchtige Säuren mit übergehen. Wir haben daher einigemal das Destillat nochmals nach Bicarbonatzusatz destilliert oder aber den Ätherextrakt des Destillates mit Natriumbicarbonat mehrfach geschüttelt. Es zeigten sich bei der quantitativen Bestimmung keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Resultaten bei direkter Verarbeitung des Destillates. Es ist notwendig, die Reaktion der Destillate vor dem Ausäthern zu prüfen, sie darf nicht alkalisch sein; man muß vor der Ätherextraktion mit Schwefelsäure schwach ansäuern. Dem Äther kann man die Phenole durch Schütteln mit verdünnter Natronlauge entziehen. Wir sind auch mehrfach so vorgegangen. Das Verfahren hat aber den Nachteil, daß man in der Natronlaugenlösung die Millonprobe nicht ausführen kann, da ihr Ausfall durch den nach Zusatz von Schwefelsäure entstehenden Gehalt an Natriumsulfat gestört wird. Um die Phenole auf ein kleines Volumen zu bringen, kann man so vorgehen, daß man den Äther mehrfach mit kleinen Mengen dünner Natronlauge extrahiert, die Natronlauge ansäuert und aus ihr nochmals die Phenole überdestilliert.

Es gelingt dabei aber schwer, in einer für die colorimetrische Bestimmung nötigen kleinen Destillatmenge alle Phenole überzudestillieren. Wir haben daher aus dem Äther die Phenole durch folgendes Verfahren in eine kleine Menge Wasser gebracht. Das zum Ausäthern der großen Destillatmenge nötige große Quantum Äther wurde auf dem Wasserbade bis auf einen kleinen Rest verjagt, eine kleine Menge Wasser hinzugefügt und dann der Äther völlig verdampft. Wir mußten uns bei diesem Verfahren natürlich genau davon überzeugen, daß auch bei dem Verjagen des Äthers auf dem Wasserbade kein Phenol verloren ging und haben zu dem Zwecke folgende Versuche ausgeführt: Es wurden phenolhaltige Lösungen mit großen Äthermengen erschöpfend extrahiert und der Äther, wie angegeben, auf dem Wasserbade bis auf einen kleinen Rückstand abdestilliert. Wenn hierbei Phenole übergingen, müßten sie sich im Ätherdestillat wiederfinden. Das letztere wurde mit dünner Natronlauge extrahiert und die Natronlauge nun auf ihren Gehalt an Phenolen untersucht. Sie wurde nach dem Ansäuern mit wenig Äther gründlich geschüttelt, das nun viel kleinere Quantum Äther wurde mit wenig Wasser versetzt und bei niedriger Temperatur verdampft. Der wässerige Rückstand ergab keine sichere Millonprobe, trotzdem wir von relativ großen Phenolmengen ausgingen. Nennenswerte Mengen von Phenol-Kresol gehen bei diesem Verfahren also nicht verloren. Es mußten jedoch dafür noch weitere Beweise erbracht werden. Es wurden reine Lösungen von Phenol und Kresol einmal colorimetrisch direkt bestimmt und dann nach unserer Methode behandelt (überdestilliert, ausgeäthert und der Äther verjagt). 85—90% der verarbeiteten Menge wurden immer wiedergefunden. Auch Versuche mit Phenol-Kresolgemischen sprachen dafür, daß beim Ausäthern und Verjagen des Äthers keine nennenswerten Verluste entstehen und nichts mit dem Äther übergeht. Es wurden verschiedene Phenol-Kresolmischungen von bestimmtem Gehalt einmal direkt colorimetrisch nach unserer Methode bestimmt und dann nach Ausäthern und Verjagen des Äthers. Wir bekamen nahezu dieselbe Intensität bei der Millonprobe. Folgende Tabelle zeigt diese Verhältnisse.

| Konzentration an Kresol-Phenol | Abgelesener Wert am Duboscqschen Colorimeter | |
|---|---|---|
| | direkt | nach Ausätherung und Verjagen des Äthers. |
| 0,1 mg/% | 40 | 40,5 |
| 0,2 mg/% | 40 | 38 |
| 0,3 mg/% | 40 | 39 |

Die Phenol-Kresolgemische bestanden immer zu $^3/_4$ aus p-Kresol und $^1/_4$ aus Phenol. Bei der direkten Bestimmung wurde immer auf 40 mm Höhe am Duboscqschen Colorimeter eingestellt. Die 2. Be-

stimmung nach Ausäthern und Verjagen des Äthers wurde dann gegen die direkte verglichen.

Farbengleichheit bestand, wie die Tabelle zeigt, bei annähernd derselben Schichthöhe. Aus diesen Versuchen geht nicht nur hervor, daß kein Phenol verloren geht, sie sprechen auch dafür, daß eine Änderung der Millonprobe durch das Ausäthern und Verjagen des Äthers noch nicht eintritt. Beim Destillieren von Phenol mit den Wasserdämpfen ist dies jedoch der Fall, wir werden später eingehend darauf zu sprechen kommen.

Bei der Millonprobe selbst verwandten wir dieselben Lösungen, die *Weiss*[1]) benutzt hat. Es wurde mit einer 5 proz. Lösung von Quecksilberoxydsulfat in 5 vol.-proz. Schwefelsäure (Millon I) erhitzt und dann 0,5 proz. Natriumnitritlösung (Millon II) hinzugefügt. Es stellte sich heraus, daß die Natriumnitritmenge von Einfluß auf die Intensität der Färbung ist. Zur Prüfung wurde eine Kresol-Phenollösung verwandt, die aus 3 Teilen einer 5 mg-proz. Kresol- und einem Teil einer 5 mg-proz. Phenollösung bestand. Von dem Phenol-Kresolgemisch wurden jedesmal 20 ccm genommen und in 5 verschiedenen Versuchen die Menge der Natriumnitritlösung variiert, wir gaben 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 ccm Millon II hinzu, dann wurde auf 40 ccm aufgefüllt. Die Lösung war bei 4 und 5 ccm Natriumnitritlösung am stärksten gefärbt; wenn die anderen Lösungen mit der Lösung verglichen wurden, die 5 ccm Natriumnitrit enthielt, und die letztere im Duboscqschen Kolorimeter auf 20 mm Höhe eingestellt wurde, bestand bei den Lösungen Farbengleichheit bei folgender Schichthöhe (s. Tabelle).

| ccm Natriumnitrit verwendet | Farbengleichheit bei mm Schichthöhe |
|---|---|
| 1 | nicht vergleichbar |
| 2 | 28 |
| 3 | 24 |
| 4 | 20 |

4 ccm reichen also aus. Wir haben später mit den halben Mengen gearbeitet. 10 ccm Phenol-Kresollösung wurden mit 12 ccm Millon I versetzt, 3 Minuten in ein siedendes Wasserbad gestellt und dann 3 ccm Millon II hinzugefügt. Nach halbstündigem Stehen wurde filtriert und dann kolorimetriert. In zahlreichen Versuchen wurde festgestellt, daß Phenol und Kresol bei der Millonprobe nicht dieselbe Färbung ergeben, das gilt sowohl in quantitativer Hinsicht bei äquimolekularen Lösungen als auch qualitativ. Der Farbenton wird bei Kresol mehr rotviolett, beim Phenol mehr gelbrot. Wir fanden, daß Kresol bei der Millonprobe dreimal so stark färbt als Phenol. Wir geben, um das zu demonstrieren, folgende Tabelle wieder.

Die Färbung, die Phenol ergibt, stimmt also erst bei etwa dreimal so hoher Schichthöhe mit der Kresolfärbung überein. Zahlreiche andere Versuche, die hier nicht wiedergegeben sind, ergaben dasselbe Resultat. Wenn äquimolekulare Lösungen von Phenol und Kresol gleich stark färben

[1]) l. c.

würden, müßte bei gleichprozentigen Lösungen die Färbung beim Phenol wegen des kleineren Moleküls noch intensiver sein als beim Kresol. In weiteren Versuchen haben wir auch die von uns als Vergleichslösung benutzten Gemische aus $^3/_4$ Kresol und $^1/_4$ Phenolgehalt mit gleichstarken reinen Phenol- oder Kresollösungen verglichen. Es zeigten sich dabei ebenfalls die Verschiedenheiten der Intensität der Färbung. Auch aus diesem Grunde hielten wir es für am richtigsten, beim colorimetrischen

| *Phenol* | | *p-Kresol* | |
|---|---|---|---|
| Konzentration | Schichthöhe am Colorimeter | Konzentration | Schichthöhe am Colorimeter |
| 1 mg/% | 40 | 1 mg/% | 13,5 |
| 2 mg/% | 40 | 2 mg/% | 13 |
| 3 mg/% | 40 | 3 mg/% | 13,5 |
| 4 mg/% | 40 | 5 mg/% | 14,5 |
| 5 mg/% | 40 | 5 mg/% | 13 |

Vergleich Phenol-Kresolgemische der angegebenen Zusammensetzung zu benutzen, da auch im Blut und Harn nicht Phenol und Kresol allein, sondern ein Gemisch derselben vorkommt.

Als Vergleichslösung stellten wir uns eine Kresol-Phenolstammlösung her, die aus 3 Teilen 5 mg-proz. p-Kresol und 1 Teil 5 mg-proz. Phenol zusammengesetzt war. Aus diesen 5 mg-proz. Kresol-Phenolgemisch wurden durch entsprechende Verdünnungen Lösungen hergestellt, die 4, 3, 2 und 1 mg des Gemisches enthielten. Es wurde bei jeder Bestimmung mit allen 5 Vergleichslösungen (der Stammlösung und den 4 Verdünnungen) die Millonprobe ausgeführt und zum colorimetrischen Vergleich diejenige Lösung gewählt, deren Farbintensität der zu bestimmenden Lösung am nächsten kam. Man bekommt so genauere Resultate, als wenn man nur mit einer einzigen Vergleichslösung colorimetriert.

Die Intensität der Färbung der verschiedenen Vergleichslösungen wurde öfters miteinander verglichen. Es zeigte sich immer eine annähernde Proportionalität zwischen Färbung und Konzentration. Um diese Beziehungen genauer zu prüfen, wurden von der 5 mg-proz. enthaltenden Kresol-Phenollösung Verdünnungen hergestellt, die 90, 80, 70 usw. bis 10% der Stammlösung enthielten. Mit allen Lösungen wurde die Millonprobe unter denselben quantitativen, später genauer zu beschreibenden Verhältnissen ausgeführt. Die Färbungen wurden mit der der unverdünnten 5 mg-proz. Stammlösung verglichen. Wir fanden bei den verschiedenen Verdünnungen eine zwar nicht mathematische, aber doch weitgehende Proportionalität zwischen Konzentration und Farbenintensität, und zwar bei verschiedener Einstellung am Kolorimeter und bei verschiedenen Versuchen. Folgende Tabelle diene zur Illustrierung.

Die Zahlen der 1. und 3. Rubrik stimmen im großen und ganzen überein. Eine nennenswerte Abweichung findet sich nur bei der 2,5 mg-proz. Lösung. In zahlreichen weiteren Versuchen fanden wir ebenfalls eine annähernde Proportionalität zwischen Konzentration und Farbenintensität.

Als wir Versuche ausführten zur Prüfung der Frage, wieviel vom künstlich zum Blut zugesetzten Kresol-Phenol mit unserer Methode wiedergefunden wurde, machten wir die Beobachtung, daß dabei eine

| Prozent der Vergleichslösung zur Bestimmung verwandt. | Phenol-Kresol mg-% | Prozent der Stammlösung, wiedergefunden beim Vergleich mit der Stammlösung |
|---|---|---|
| 90 | 4,5 | 87,3 |
| 80 | 4,0 | 81,7 |
| 70 | 3,5 | 68,7 |
| 60 | 3,0 | 60,7 |
| 50 | 2,5 | 54,9 |
| 40 | 2,0 | 42,2 |
| 30 | 1,5 | 33,3 |
| 20 | 1,0 | 22,5 |
| 10 | 0,5 | 11,1 |

Verstärkung der Färbung der Millonprobe eintritt. Wir untersuchten darauf reine Phenol-, reine Kresol- und Phenol-Kresolgemische auf ihr Verhalten bei der Verarbeitung nach unserer Methodik. Wir destillierten nach Phosphorsäurezusatz über und verfuhren später genau so wie bei der noch im einzelnen zu beschreibenden Bestimmung im Blut. Es zeigte sich, daß reine Phenollösungen und Phenol-Kresollösungen nach den ganzen bei der Analyse vorgenommenen Prozeduren stärkere Millonproben gaben als vorher. Bei reinen Kresollösungen vermißten wir dagegen meist eine Verstärkung der Färbung. Dadurch bekommt die Methode natürlich eine Unsicherheit, und es mußte geprüft werden, ob die Verstärkung annähernd immer dieselbe ist. Stellte sich das heraus, so ist die Methodik doch als brauchbar anzusehen. Bekanntlich können auch nach den Untersuchungen von *Snapper* und *van Bommel* und *van Vloten*[1]) bei der Jollesschen Indikanbestimmung Verstärkungen der entstehenden Färbung durch die Anwesenheit von Trichloressigsäure entstehen. Zur genaueren Prüfung wurde eine größere Anzahl von Versuchen angestellt, von denen wir einige hier wiedergeben.

Versuch 1. Subchronische Nephritis. Im Blut 0,11 mg-% Kresol-Phenol nachweisbar. Demselben Blut werden 0,4 mg-% Kresol-Phenolgemisch zugefügt und nun 1,12 mg-% Phenol-Kresol gefunden. Wir hätten 0,11 + 0,4 mg = 0,51 mg-% finden müssen und haben mehr als das Doppelte bekommen, und zwar 1,12 minus

[1]) Klin. Wochenschr. 1922, S. 718.

0,51 mg-% = 0,61 mg mehr als erwartet, erhalten. Die 0,4 mg-% zugesetzte Menge Phenol-Kresol hat also 1,12 minus 0,11 mg = 1,01 mg Phenol-Kresol nach der Intensität der Färbung ergeben. Wir haben eine Verstärkung um das $2^1/_2$fache erhalten.

Versuch 2. Normalfall. Im Blut werden direkt 0,115 mg Kresol-Phenol gefunden. Zu einem anderen Teil des Blutes werden wie im ersten Versuch 0,2 mg Phenol-Kresolgemisch zugefügt. Die Analyse ergibt jetzt einen Wert von 0,5975 mg Phenol-Kresol. Da im Blut an sich 0,115 mg waren, sind etwa 0,48 mg bei der Methode mehr herausgekommen. Die zugesetzte Kresol-Phenolmenge von 0,2 mg hat also eine Verstärkung um das 2,4fache ergeben.

Versuch 3. Zu 300 ccm Wasser werden 15 ccm Phosphorsäure und 0,1 mg Phenol-Kresolgemisch in Lösung zugesetzt. Wiedergefunden werden 0,2 mg, hier trat also Verstärkung um das Doppelte ein.

Versuch 4. Zu 100 ccm Wasser werden 5 ccm sirupöser Phosphorsäure und 0,2 mg Phenol-Kresolgemisch in Lösung zugesetzt. Nach unserer Methode fanden wir 0,4 mg wieder statt 0,2 mg.

Versuch 5. Zu 300 ccm Wasser werden 0,2 mg Phenol-Kresolgemisch in Lösung und etwas Natriumsulfat in Substanz zugefügt. Die Phosphorsäure wurde dieses Mal fortgelassen, die Methode sonst aber in derselben Weise durchgeführt. Wir fanden einen Wert von 0,5 mg, während nur 0,2 mg zugesetzt waren. Also trat eine Verstärkung um das $2^1/_2$fache ein.

Versuch 6. Zu 100 ccm Wasser werden 0,2 mg Phenol-Kresolgemisch in Lösung zugegeben, dieses Mal sonst nichts weiter. Die Bestimmung ergibt 0,4 mg. Die Verstärkung betrug hier das Doppelte.

Versuch 7. Zu 100 ccm Wasser werden 0,1 mg Phenol-Kresol in Lösung hinzugegeben. Wiedergefunden wurden 0,21 mg, also eine 2,1fache Verstärkung.

Weitere Versuche zeigten dieselben Verhältnisse; beim Zusatz von Phenol zum Blut ist die Verstärkung etwas größer als beim Zusatz von Phenol zu Wasser. Die Verstärkung beträgt beim Blut das 2,4fache. Worauf die Zunahme der Färbung bei der Millonprobe beruht, haben wir noch nicht mit Sicherheit feststellen können. Das einfache Ausäthern und die weiteren Prozeduren der Methode führen schon zu einer Verstärkung. Es ist bemerkenswert, daß die Xanthoproteinreaktion durch das Verarbeiten nach unserer Methode gerade umgekehrt schwächer werden kann, während die Millonprobe zunimmt[1]).

Die Verstärkung der Farbenintensität ist verschieden, je nachdem es sich um Phenol, Kresol oder ein Gemisch von beiden handelt. Wir fanden z. B. nach Zusatz von 0,4 mg reinem Phenol zu 100 ccm Wasser mit 5% Phosphorsäure- und Natriumsulfatzusatz das 3fache wieder. Die Zunahme ist hier stärker als beim Gemisch. Bei reinem Kresol fehlte sie dagegen meist. So fanden wir nach unserer Methode von 4 mg Kresol 3,6 mg wieder und nach einem weiteren Versuch von 20 mg 18,2 mg, während die jodometrische Bestimmung 17,65 mg ergab.

Wir haben nun geprüft, ob bei der Verarbeitung nach unserer Methode auch eine Verstärkung eintritt, wenn man das Phenol-Kresol nach der

[1]) Bei den methodischen Untersuchungen wurden wir von Fräulein *E. Herrmann* in dankenswerter Weise unterstützt.

Isolierung und Einengung zuletzt nicht kolorimetrisch, sondern jodometrisch bestimmt (*Kosler* und *Penny*). Da die jodometrische Bestimmung bei kleineren Mengen versagt, mußten wir mehr Phenol-p-Kresol hinzutun. Diese Versuche ergaben, daß keine Zunahme auftrat, wir fanden vielmehr 85—90% des zugesetzten Phenol-Kresols wieder. Auch Zulagen zum Blut wurden jodometrisch wiedergefunden.

Nun kommen wir zur Prüfung der Frage, ob auch das im Körper gebildete Phenol-Kresol bei der Destillation und Verarbeitung nach unserer Methode diese Verstärkung bei der Millonprobe erfährt. Zu diesem Zwecke wurden vergleichende Bestimmungen mit der colorimetrischen und jodometrischen Methode im Harn ausgeführt. Den Harn nahmen wir, weil er reicher an Phenol-Kresol ist als das Blut und die jodometrische Bestimmung nur bei sehr starker Vermehrung im Blut und bei Verwendung großer Blutmengen möglich ist. Wir fanden einmal bei Verarbeitung von je 500 ccm Harn colorimetrisch 15,6 mg und jodometrisch 13,8 mg Kresol-Phenol, ein anderes Mal colorimetrisch 11,8, jodometrisch 10,3 mg. Auch in weiteren Versuchen zeigte sich dabei keine Verdoppelung. Wir fanden bei einem Versuch mit gut übereinstimmenden Doppelanalysen colorimetrisch sogar weniger als jodometrisch; in 500 ccm Harn jodometrisch 13,6 mg, colorimetrisch nur 8 mg Phenol-Kresol. Diese Versuche sind indessen kein Beweis dafür, daß das körpereigene Phenol-Kresol die Verstärkung nicht zeigt. Es ist vielmehr a priori anzunehmen, daß sie auch hierbei eintritt. Die zuletzt angeführten Analysen können diese Fragen mit Sicherheit auch nicht entscheiden, weil die Möglichkeit besteht, daß bei der jodometrischen Bestimmung noch andere unbekannte jodbindende Substanzen außer Phenol-Kresol mitbestimmt werden, die bei der colorimetrischen Bestimmung wegfallen. Die Resultate der jodometrischen Phenolbestimmung im Harn sind bekanntlich auch noch nicht ganz zuverlässig. Die Isolierung des Phenols geschah bei der jodometrischen Bestimmung in derselben Weise, wie wir sie bei der colorimetrischen Methode ausführen.

Nach den angeführten Beobachtungen muß ohne weiteres zugegeben werden, daß die Phenolbestimmung im Blut nicht einfach ist und noch nicht zu absolut sicheren Resultaten führt. Die Millon-Colorimetrie gehört an sich schon nicht zu den besten colorimetrischen Verfahren. Trotzdem glauben wir, daß unsere Resultate den wirklichen Werten näherkommen als die mit dem Folin-Denisschen Reagens erhaltenen. Wie die bei der Methodik eintretende Verstärkung chemisch zu erklären ist, vermögen wir nicht zu sagen. In die Methode kommt insofern noch eine gewisse Unsicherheit hinein, als die Verstärkung je nach der Zusammensetzung des Phenol-Kresolgemisches verschieden ausfällt. Diese Fehlerquelle dürfte indessen nicht groß sein, da große Schwankungen im Phenol-Kresolgemisch des Organismus nicht vorkommen und das Kresol

an Menge das Phenol immer übertrifft. Wir möchten darauf hinweisen, daß wir nach unserem Isolierungsverfahren 85—90% jodometrisch wiederfanden und diese Menge bei Berücksichtigung des bei den colorimetrischen Prüfungen gefundenen Verstärkungsfaktors 2,4 auch colorimetrisch erhalten haben.

Die Blut-Phenolbestimmungsmethode liefert trotz der geschilderten Schwierigkeiten nach unserer Ansicht ebenso gute Resultate wie die jetzt im Blut üblichen Indikanbestimmungsmethoden nach dem Prinzip der Jollesschen Reaktion. Wie sehr dabei die entstehende colorimetrisch zu bestimmende Färbung von verschiedenen Faktoren abhängt, haben die oben erwähnten Untersuchungen von *Snapper* und *van Bommel van Vloten* gezeigt. Die mit unserer Methode erhaltenen Resultate fielen, wie in einer weiteren Arbeit mitgeteilt werden soll, bei Gesunden und bei bestimmten Erkrankungen vollkommen gesetzmäßig aus. Auch diese Tatsache spricht für die ausreichende Brauchbarkeit unserer Methode für die Klinik. Wir haben bei Angabe der Werte in der nächsten Arbeit die Division durch den Verstärkungsfaktor, der durchschnittlich 2,4 beträgt, vorgenommen, da sehr wahrscheinlich auch eine Verstärkung des körpereigenen Phenols bei der Methode eintritt.

Wir verfahren bei der Phenol-Kresolbestimmung im Blut im einzelnen folgendermaßen: In einen großen 5 l fassenden Glaskolben werden zu 100 ccm Blut etwa 20 g Natriumbicarbonat und 20 g Natriumsulfat[1]) gegeben und dann 1500 ccm abdestilliert. Man muß dabei dauernd das Wasser ersetzen, statt reinem Wasser fügt man zweckmäßig natriumbicarbonathaltiges Wasser hinzu. Beim Kochen schäumt das Blut stark, und es muß natürlich verhindert werden, daß der Schaum durch den Kühler in die Vorlage geht. Wir haben das dadurch erreicht, daß wir über dem Kolben vor Abgang des Kühlerrohres 2 große übereinanderstehende Glaskugeln, von denen jede etwa ein Volumen von 3 l hat, anbrachten. An der oberen Glaskugel befindet sich ein Trichter mit Hahn, durch den wir die Flüssigkeit ersetzen. Man braucht dann bei der Destillation gar nicht besonders aufzupassen und die Flamme zu regulieren, der Schaum tritt meist nicht bis in die obere Kugel hinein. Nach dem Abdestillieren der freien Phenole, was übrigens auch im Kohlensäurestrom geschehen kann, wird der Kolbeninhalt mit sirupöser Phosphorsäure neutralisiert und dann weiter noch mit 5% sirupöser Phosphorsäure zur Hydrolyse versetzt. Es werden nochmals unter Ersatz des Wassers 1500 ccm überdestilliert. Die Destillation geht nach dem Ansäuern viel besser und schneller vor sich als bei der Destillation der freien Phenole. Vor allem fehlt jetzt das lästige Schäumen. Die Destillate werden getrennt ausgeäthert, nachdem sie schwach mit Schwefelsäure angesäuert sind. Das Ausäthern geschieht durch 5 maliges kräftiges Schütteln mit je 100—150 ccm Äther. Dem Äther werden etwa beigemengte Säuren durch 3 maliges Schütteln mit kleinen Mengen 4 proz. Natriumbicarbonatlösung entzogen. Darauf wird der Äther nach Zusatz von wenig (3 bis 4 ccm) Wasser auf dem Wasserbad bis auf einen kleinen Rest verjagt und dieser mit dem Wasser quantitativ in ein Reagensglas mit einer Marke bei 10 und 25 ccm

[1]) Das Natriumsulfat ist nicht notwendig, wir haben es zuletzt nicht mehr verwandt, da es sogar zu einer leichten Abschwächung der Millonfärbung führen kann.

übergespült. Der Äther wird endgültig in heißem Wasser verjagt. Das Wasser, das die Phenole enthält, ist oft trübe, manchmal scheiden sich kleine bräunliche, ölige Flocken darin ab. Die Flüssigkeit im Reagensglas wird mit Wasser bis zur Marke 10 aufgefüllt und 12 ccm Millon I hinzugegeben. Gleichzeitig werden von den 5 Vergleichslösungen, die, wie oben erwähnt, 1, 2, 3, 4, 5 mg-% Kresol-Phenolgemisch enthalten, 10 ccm in Reagensgläser gegeben und ebenfalls 12 ccm Millon I hinzugefügt. Dann kommen sämtliche Gläser für 3 Minuten in ein siedendes Wasserbad, darauf gibt man in jedes Röhrchen 3 ccm Millon II. Bei Gegenwart von Phenol und Kresol tritt sofort Rotfärbung auf. Die Röhrchen werden aus dem Wasser herausgenommen und 30 Minuten stehengelassen, ev. nach Nachfüllung bis zur Marke 25. Trübe Lösungen müssen vor dem Colorimetrieren filtriert werden. Wir haben nur mit dem Duboscqschen Colorimeter gearbeitet; es wird immer diejenige Vergleichslösung genommen, deren Färbung der der zu bestimmenden Lösung am nächsten kommt. Wir haben nur dann die Anwesenheit von Phenol oder Kresol angenommen, wenn eine wirkliche Rotfärbung eintrat. Wir fanden zuweilen beim Fehlen von Phenolen ganz leichte Gelbfärbungen, die aber nicht durch Anwesenheit von Phenol hervorgerufen wurden. Wir haben stets bei künstlicher elektrischer Beleuchtung colorimetriert. Die Rotfärbung der zu untersuchenden Lösung und der Vergleichslösung stimmt nicht immer genau überein; eine Einstellung am Colorimeter war aber trotzdem immer gut möglich. Die Ablesung wurde von uns immer zusammen vorgenommen. Die Ausrechnung ist sehr einfach, es verhalten sich die Phenolmengen in den jedesmal verwandten 10 ccm Flüssigkeit umgekehrt wie die Schichthöhen. Zu berücksichtigen ist, daß in den 10 ccm der zu bestimmenden Lösung sich das Phenol-Kresol der destillierten Blutmenge (100 ccm) befindet. Die beschriebene Methode kann selbstverständlich auch in Gewebsextrakten, Harn und anderen Körperflüssigkeiten ausgeführt werden.

*Zusammenfassung*: Es wird eine colorimetrische Methode beschrieben, mit der es möglich ist, freie und gebundene Phenole in Blut und anderen Körperflüssigkeiten mit hinreichender Genauigkeit zu bestimmen.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß aus großen Blutmengen die Phenole isoliert, auf ein kleines Volumen gebracht und mit Hilfe der Millonreaktion quantitativ bestimmt werden.

Als Vergleichslösung dient ein Phenol-Kresolgemisch.

Es wird auf mehrere Fehlerquellen und Schwierigkeiten bei der quantitativen Auswertung der Millonprobe hingewiesen.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Halle a. S. — Direktor: Prof. Dr. *Volhard.*)

# Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

## II. Mitteilung.
## Ergebnisse der klinischen Untersuchungen.

Von
**Erwin Becher, Stillfried Litzner** und **Willi Täglich.**

(*Eingegangen am 25. Juni 1296.*)

Wir haben mit der in der I. Mitteilung beschriebenen Methodik etwa 130 Blutanalysen bei den verschiedensten Erkrankungen ausgeführt. Meist wurde sowohl freies wie gebundenes Phenol bestimmt. Wir möchten in dieser Mitteilung einen Teil der Untersuchungsresultate wiedergeben. Es wurden besonders diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen der Phenolgehalt des Blutes abnorme Werte ergab. Das ist, wie *Becher* schon früher mitgeteilt hat, in erster Linie bei Niereninsuffizienz der Fall. Die Phenolbestimmung schien uns hierbei von besonderer Wichtigkeit zu sein. Es muß angenommen werden, daß unter den die echte Urämie und die verschiedenen Symptome des Nierensiechtums verursachenden retinierten Giften den Phenolen eine besondere Bedeutung zukommt. *Becher* hatte schon darauf hingewiesen, daß das Bild der chronischen Phenolvergiftung in mancherlei Hinsicht an das der echten Urämie erinnert. Da von den Phenolen in erster Linie nur die freien Phenole giftig sind, haben wir bei Nierenerkrankung gerade auf ihren Nachweis besonderen Wert gelegt. Wir haben uns bei verschiedenen Fällen nicht auf eine Bestimmung beschränkt, sondern den Blutphenolwert fortlaufend über Monate hin im Zusammenhang mit dem klinischen Bilde verfolgt. Dabei wurde auch auf den Einfluß der Diät Wert gelegt, da davon die Phenolbildung im Darm abhängig ist. Noch in anderer Hinsicht schien uns die Verfolgung des Blutphenolwertes bedeutungsvoll zu sein. Wir wissen durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher (*Haas*, *Rosenberg* u. a.), daß das Blutindikan bei Niereninsuffizienz keineswegs den anderen harnfähigen Substanzen parallel geht. Da Phenol und Kresol ebenso wie Indol im Darm bei der Eiweißfäulnis gebildet wird, war zu erwarten, daß es ebenfalls Besonderheiten bei Niereninsuffizienz zeigen würde. Wir haben gerade deshalb beginnenden Niereninsuffizienzen besondere Aufmerksamkeit geschenkt, um festzu-

stellen, ob der Blutphenolwert bereits *vor* dem Anstieg der intermediären Eiweißabbauprodukte im Blute vermehrt sei. Fälle mit echter Urämie haben unser Interesse deswegen erweckt, weil wir hier die Beziehungen zwischen den Werten besonders der freien Phenole und den klinischen Symptomen der Harnvergiftung genauer verfolgen konnten.

Es war nach den bisher schon bekannten Tatsachen zu erwarten, daß die Darmfäulnisprodukte im Blut nicht allein bei Niereninsuffizienz ansteigen. Während bei Nierenkranken die Zunahme im Blut die Folge der Nierenfunktionsstörung ist, können auch Vermehrungen der Werte vorkommen bei abnorm starker Bildung der Fäulnisprodukte. Wir wissen allerdings durch die Untersuchungen von *Haas*, *Rosenberg*, *Becher*, *Baar* u. a., daß das Indikan im Blut vornehmlich bei Niereninsuffizienz, und nur in geringem Maße bei abnormer Bildung ansteigt. Wir haben eine Reihe von Erkrankungen untersucht, bei denen eine abnorm starke bakterielle Eiweißfäulnis bestand. Außer bei Ileus und Lungengangrän werden bei Magencarcinom vermehrte Phenolmengen im Harn ausgeschieden. *Weiss*[1]) fand bei Tumoren des Magen-Darmkanals vermehrte Phenolausscheidung. Er ist der Ansicht, daß der durch Fäulnisbakterien bewirkte sekundäre Gewebszerfall im Magen-Darmkanal die Quelle der vermehrten Bildung ist.

Bekanntlich hat man schon lange die perniziöse Anämie mit abnormen Zersetzungsprozessen im Darmtraktus in Zusammenhang gebracht. Es soll hier nicht näher darauf eingegangen werden, wie man sich diese Beziehungen gedacht hat. Die bei perniziöser Anämie so oft vermehrte Indikanausscheidung im Harn veranlaßte uns auch hier dem Verhalten der Blutphenole nähere Aufmerksamkeit zu schenken. Bei perniziöser Anämie kommen gelegentlich auch erhöhte Blutindikanwerte vor. Es war gerade bei dieser Erkrankung wichtig zu wissen, wie sich die giftigen, nicht gekuppelten Fäulnisprodukte im Blut verhalten. Es könnten ja bei perniziöser Anämie die Entgiftungsvorgänge in der Leber gestört sein.

Wir haben zunächst den Blutphenolwert bei einer Reihe von Erkrankungen bestimmt, bei denen Vermehrung nicht zu erwarten war. In Tab. 1 sind einige dieser Fälle zusammengestellt. Wir möchten nochmals bemerken, daß wir bei den Zahlen die Division durch den Faktor 2,4 entsprechend der Verstärkung, den der Milloncolorimeterwert bei künstlich zugesetztem Phenol-Kresol erfährt, vorgenommen haben, da wir annehmen, daß auch die körpereigenen Phenole bei unserer Methode dieselbe Verstärkung erfahren.

Es wurde gleichzeitig der Harnstoffgehalt des Blutes festgestellt und angegeben.

---

[1]) Neuere Harnuntersuchungsmethoden und ihre klinische Bedeutung. Berlin: Springer 1922.

*Tabelle 1.*

| Nr. | Name | Diagnose | Art des Materials | Phenole | | $\overset{+}{U}$ im Blut mg-% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | freie mg-% | gebund. mg-% | | |
| 1 | Nau .... | Aorteninsuffiz. | Ges.-Blut | — | 0,04 | 43 | |
| 2 | Ro ..... | Polyarthritis rheumatica | „ | — | 0,13 | — | |
| 3 | Ehr .... | Chron. Arthritis | „ | — | 0,17 | — | |
| 4 | Deg .... | Tbc. pulm. | „ | — | 0,22 | — | |
| 5 | Gärt ... | Pneumonie | „ | — | 0,22 | 26,8 | Indikan im Blut negativ |
| 6 | Schä ... | Angina follicul. | „ | — | 0,07 | 27,3 | Im Fieber entnommen |
| 7 | We .... | Spast. Obstipat. | „ | — | 0,07 | 18 | |
| 8 | Fo ..... | Tbc. pulm. | „ | — | 0,22 | — | |
| 9 | He ..... | Tbc. pulm. | „ | — | 0,08 | 26,3 | |
| 10 | Schu ... | Herzinsuffizienz | „ | — | 0,15 | 26,8 | Xanthoproteinreaktion[1]) negat. |
| 11 | Sei ..... | Apoplexie | „ | — | 0,21 | 31 | Desgl. |
| 12 | Kru .... | Chron. Obstipat. | „ | — | 0,22 | — | |
| 13 | Hi ..... | Polycythaemie | „ | — | 0,07 | 21 | |
| 14 | Au ..... | Akute Leberatrophie | „ | — | 0,19 | 102,2 | Indikan im Blut negativ. Xanthoproteinreakt. + |
| 15 | Ro ..... | Urethralstrictur | „ | — | 0,08 | 38,4 | |
| 16 | Bau .... | Diabetes gravis | „ | — | 0,07 | 19 | Blutzucker 0,35 % |
| 17 | Ha ..... | Angina | „ | — | 0,17 | 12 | |
| 18 | W ..... | Magenca | „ | — | 0,11 | 29,3 | |
| 19 | Gr ..... | Leichte Lysolvergiftung | „ | — | 0,16 | — | 20 Stunden nach der Vergiftung |
| 20 | Na ..... | Magenca | „ | — | 0,08 | 28,5 | |
| 21 | Kl ..... | Magenca | „ | — | 0,18 | 26,5 | |
| 22 | Ro ..... | Aorteninsuffiz. | „ | — | 0,06 | 24,3 | Kompensiert |
| 23 | Li ..... | Muskelrheumatismus | „ | — | 0,05 | 21,2 | |
| 24 | Schl.... | Ulcus ventriculi | „ | — | 0,05 | 29,2 | |
| 25 | Eb ..... | Lebertumor Ikterus | „ | — | 0,04 | 28,4 | 14,2 mg-% Bilirubin im Serum |
| 26 | Sp ..... | Leberlues | „ | — | 0,04 | 31,2 | |

[1]) Die Xanthoproteinreaktion wurde nach den Angaben von *Becher*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 46 ausgeführt.

Die in der Tab. 1 wiedergegebenen Fälle hatten kein freies Phenol im Blut, wenigstens war bei Verarbeitung von 100 ccm mit Sicherheit nichts nachweisbar. Wir konnten auch bei Verarbeitung noch größerer Blutmengen bei Gesunden freies Phenol nicht finden. Eine positive Millonprobe nahmen wir nur dann an, wenn eine wirkliche colorimetrierbare Rotfärbung eintrat. Das war in den oben wiedergegebenen Fällen nie der Fall; gelegentlich beobachteten wir ganz leichte Gelbfärbung, diese konnte natürlich nicht im positiven Sinne verwertet werden.

Während wir also annehmen müssen, daß normalerweise freie Phenole im Blut nicht vorkommen, konnten wir in allen Fällen gebundenes Phenol mit Sicherheit feststellen. *Jedes Blut enthält Phenol*, und zwar in Mengen, die sich mit unserer Methode quantitativ gut bestimmen ließen. Die Werte des gebundenen Phenols bewegen sich bei diesen Normalfällen um den Durchschnittswert von 0,12 mg %. Es kommen auch niedrige Werte vor, z. B. 0,04 mg %. Einige der angeführten Fälle zeigen etwas höhere Werte. Fall 4, 5, 8 und 12. Ob es sich dabei schon um leichte Zunahmen infolge der bestehenden Erkrankungen handelt, vermögen wir nicht zu entscheiden. Bei Fall 12 bestand eine chronische Obstipation, die den etwas erhöhten Wert erklären könnte. Aus der Tabelle geht jedenfalls hervor, daß die Werte immer dann, wenn die anfangs genannten Faktoren (Niereninsuffizienz und vermehrte Bildung) fehlen, ziemlich gleichmäßig niedrig sind. Wir haben mehrfach festgestellt, daß kardiale Dekompensation nicht zu Steigerung der Blutphenolwerte führt. Vermißt haben wir ebenfalls eine Erhöhung bei manchen Leberkrankheiten. Einmal haben wir jedoch bei einer Lebercirrhose, die bei der Sektion als Endstadium einer akuten gelben Leberatrophie gedeutet wurde, einige Tage vor dem Tode das Auftreten von freien Phenolen mit Sicherheit feststellen können. Es ist möglich, daß hier die Kuppelung des Phenols in der Leber durch die schwere Erkrankung des Organs gestört war, vgl. Tab. 2, Fall 7.

In Tab. 2 haben wir nichtnierenkranke Fälle mit erhöhten Phenolwerten wiedergegeben.

Die Tabelle enthält zunächst die Werte von einigen Fällen mit perniziöser Anämie, es handelt sich um schwere Erkrankungen, die später in der Klinik starben. Wir konnten hier öfter mit Sicherheit im Blut freies Phenol nachweisen. Gleichzeitig können dabei die gebundenen Phenole vermehrt sein. Es besteht aber keineswegs eine regelmäßige Beziehung zwischen der Vermehrung des gebundenen Phenols und dem Auftreten von freien Phenolen, das gilt auch für andere Krankheiten. Es ist nicht so, daß bei einem Anstieg der gebundenen Phenole bis zu einer gewissen Höhe freie Phenole auftreten. Wir beobachteten freie Phenole auch bei nicht vermehrten Gesamtphenolwerten, vgl. Fall 3 und 5. Es kommen andererseits auch hohe Werte der gebundenen Phenole im Blute vor, ohne

*Tabelle 2.*

| Nr. | Name | Diagnose | Art des Materials | Phenole freie mg-% | Phenole gebund. mg-% | Gesamt-Phenole mg-% | $\overset{+}{U}$ im Blut mg-% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | H...... | Perniciöse Anaemie | Gesamt-Blut | 0,01 | 0,33 | 0,34 | 57 | |
| 2 | M ..... | Desgl. | „ | 0,04 | 0,23 | 0,27 | 37 | |
| 3 | M ..... | „ | „ | 0,01 | 0,05 | 0,06 | 22 | Im Remissionsstadium |
| 4 | P...... | „ | „ | 0,04 | 0,21 | 0,25 | 31,6 | |
| 5 | Ma..... | „ | „ | 0,05 | 0,07 | 0,12 | 65,8 | |
| 6 | Ju ..... | Lungengangrän | „ | 0,07 | 0,34 | 0,41 | — | Blut sofort nach dem Tode entnommen |
| 7 | Sch .... | Lebercirrhose, Endstadium einer akut. gelb. Atrophie | „ | 0,05 | 0,13 | 0,18 | 123,7 | |
| 8 | Schre .. | Emphysem Ileus-erscheinungen | „ | nicht bestimmt | nicht bestimmt | 0,53 | 67,2 | Indikan im Blut negativ. Oligurie |
| 9 | Jä ..... | Spastische Obstipation | „ | „ | „ | 0,26 | 30,3 | |
| 10 | Ka..... | Lysolvergiftung, schwere | „ | 1,4 | 2,1 | 3,5 | — | |

daß freies Phenol nachweisbar ist. Das Auftreten der letzteren hängt nicht allein von dem Angebot an Phenol ab, sondern in erster Linie von der Funktion der entgiftenden Organe. Der niedrige Wert (Tab. 2, Nr. 3) der gebundenen Phenole wurde bei einem Patienten im Remissionsstadium der perniziösen Anämie gefunden. Wir sind weit entfernt davon, die perniziöse Anämie als eine chronische Phenolvergiftung anzusehen, das ist bei dem klinischen Bild völlig unmöglich. Wir glauben jedoch, daß die von uns mitgeteilten Blutbefunde nicht nebensächlich sind. *Becher* hatte früher die Vermutung ausgesprochen, daß das bei Schrumpfnieren im Blute vermehrte Phenol mit verantwortlich gemacht werden könnte für die Progredienz der Nierenerkrankung selbst. Bekanntlich macht Phenol Nierenschädigung. Die in Tab. 2 mitgeteilten Befunde von Blutphenolvermehrungen und freiem Phenol bei Nichtnierenkranken könnte gegen die Hypothese sprechen, da bei diesen Kranken keine Nierenerkrankungen aufzutreten brauchen. Wir müssen aber bedenken, daß bei Schrumpfnieren das retinierte Blutphenol auf ein an sich schon krankes Organ einwirkt, was bei den anderen oben erwähnten Erkrankungen nicht der Fall ist. Der vermehrte Blutphenolwert bei Lungengangrän, Ileus und Obstipation hängt zweifellos mit der vermehrten Bildung zu-

sammen. Ungewöhnlich hohe Werte von freiem und gebundenem Phenol zeigt die Lysolvergiftung, Fall 10. Bemerkenswert ist hier der relativ hohe Anteil des freien Phenols am Gesamtphenol. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, haben wir bisher beim Magencarcinom keine abnormen Phenolbefunde im Blut erheben können. Den Befund bei der Lebercirrhose haben wir bereits mitgeteilt.

Tab. 3 bringt Werte von essentiellen Hypertonien. Freies Phenol war nicht nachweisbar. Die gebundenen Phenole sind mehrfach an der oberen Grenze der Norm (Fall 6, 8, 10). Es ist anzunehmen, daß hier die Nierenfunktion schon nicht mehr ganz intakt ist. Diese Befunde stimmen mit der von uns früher mitgeteilten Tatsache überein, daß auch die aromatischen Oxysäuren bei Nephrosklerosen frühzeitig retiniert werden können.

*Tabelle 3.*

| Nr. | Name | Diagnose | Art des Materials | Phenole | | Gesamt-Phenole mg-% | + U im Blut mg-% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | freie mg-% | gebund. mg-% | | | |
| 1 | Kl ..... | Essentielle Hypertonie | Gesamt-Blut | — | 0,06 | 0,06 | 28,7 | |
| 2 | Be ..... | Desgl. | „ | — | 0,03 | 0,03 | 35,1 | |
| 3 | Fr ..... | „ | „ | — | 0,09 | 0,09 | 28,9 | Ū im Blut 7,6. Indikan im Blut negativ |
| 4 | Ge..... | „ | „ | — | nicht bestimmt | 0,07 | 38,1 | Indikan im Blut negativ. Ū 3,5 mg |
| 5 | Derselbe später | „ | „ | — | „ | 0,14 | — | |
| 6 | Rau .... | „ | „ | — | „ | 0,20 | 26,3 | Indikan im Blut negativ. 5,1 mg% Ū im Blut |
| 7 | Di ..... | „ | „ | — | „ | 0,17 | 19,1 | |
| 8 | Fr...... | Essentielle Hypertonie beim Jugendlichen | „ | — | „ | 0,25 | 21,5 | Xanthoproteinreaktion im Blut negativ |
| 9 | Ha..... | Essentielle Hypertonie | „ | — | „ | 0,07 | 40,9 | Indikan im Blut negativ |
| 10 | Geor ... | „ | „ | — | „ | 0,2 | — | |

Tab. 4 bringt Analysen von Nierenkranken.

Beim Fehlen jeglicher Erscheinungen von Niereninsuffizienz fehlt auch die Blutphenolvermehrung. Wir haben jedoch einigemal bei chronischen Nephritiden bei normalem Blutharnstoff schon kleine Mengen freien Phenols gefunden (vgl. Tab. 4, Fall 4 und 5). Diese Tatsachen

*Tabelle 4.*

| Name | Diagnose | Art des Materials | Phenole freie mg-% | Phenole gebund. mg-% | Gesamt-Phenole mg-% | + U im Blut mg-% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| He..... | Chron. diffus. Glomerulonephritis | Gesamt-Blut | nicht bestimmt | nicht bestimmt | 0,09 | 29,1 | Indikan, Xanthoprotein negativ 5,3 mg-% Ū im Blut |
| Na..... | Schwangerschaftsniere, Eklampsie | „ | „ | „ | 0,17 | 36,4 | Indikan negativ, Xanthoproteinreaktion + |
| E...... | Subchron. Nephritis | „ | nicht nachweisbar | 0,05 | 0,05 | 25,9 | |
| Ka..... | „ | „ | 0,01 | nicht bestimmt | — | 38,4 | |
| Mo .... | Chron. Nephritis | „ | 0,04 | 0,16 | 0,2 | 41 | Indik. im Blut +, Xanthoproteinreakt. im Blut + |
| Sch .... | Subchron. Nephritis | „ | Spuren | 0,2 | 0,2 | 81 | |
| Jord.... | „ | „ | 0,04 | 0,24 | 0,28 | 67,5 | Bronchiektasen, Hirnabsceß |
| Sab .... | Subakute Nephritis | „ | 0,04 | nicht bestimmt | — | 226,5 | Indikan im Blut + +, Xanthoproteinreaktion + + |
| Derselbe | Nach Decapsulation | „ | 0,02 | 0,4 | 0,42 | 267 | |
| Ru..... | Sekundäre Schrumpfniere | „ | 0,06 | 0,6 | 0,66 | 185 | |
| Derselbe | 3 Wochen später | „ | negativ | 1,01 | 1,01 | 239 | Xanthoprotein, Indikan + + bei eiweißarmer Diät |
| „ | 10 Wochen später | „ | „ | 0,52 | 0,52 | 210 | |
| Kü..... | Maligne Sklerose | „ | 0,04 | 0,88 | 0,92 | 149 | |
| Derselbe | 8 Tage später | „ | 0,01 | 0,84 | 0,85 | 190 | bei eiweißarmer Diät |
| „ | Leichenblut | „ | 0,008 | 0,3 | 0,308 | 332 | Tod an Herzinsuffizienz, nicht an Uraemie |
| Chw ... | Sekundäre Schrumpfniere | „ | 0,08 | nicht bestimmt | — | 280 | |
| Derselbe | 3 Tage später | „ | fraglich | 0,32 | 0,32 | 278 | nach streng eiweißfreier Diät |

*Tabelle 4* (Fortsetzung),

| Nr. | Name | Diagnose | Art des Materials | Phenole freie mg-% | Phenole gebund. mg-% | Gesamt-Phenole mg-% | $\overset{+}{U}$ im Blut mg-% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | Ki ..... | Sekundäre Schrumpfniere | Gesamtblut | 0,07 | 0,54 | 0,61 | 300 | |
| 19 | Ehr .... | Akute Nephritis, Herzinsuffizienz, Oliguric | „ | 0,03 | 0,08 | 0,11 | 51 | Indikan im Blut + |
| 20 | Li ..... | Maligne Sklerose | „ | nicht bestimmt | nicht bestimmt | 0,29 | 102 | Indik. im Blut +, Xanthoprot. + + |
| 21 | Derselbe | Zur selben Zeit | Plasma | „ | „ | 0,43 | — | |
| 22 | Br...... | Prostatahypertrophie, Niereninsuffizienz | Plasma | 0,02 | 0,45 | 0,47 | — | |
| 23 | Li ..... | Maligne Sklerose | Gesamt-Blut | nicht bestimmt | nicht bestimmt | 0,44 | — | |
| 24 | Seidel | Bleischrumpfniere | Serum | nicht sicher | 1,08 | 1,08 | — | |
| 25 | Kl ..... | Maligne Sklerose | Gesamt-Blut | nicht bestimmt | nicht bestimmt | 0,40 | 46,1 | Indikan, Xanthoprotein negativ |
| 26 | Se ..... | Dieselbe | Leichenblut beim Tode entnommen | „ | „ | 0,76 | 244 | Indikan + +, Xanthoprot. + + $\overline{U}$ 8 mg-% im Blut |
| 27 | Achte .. | Sekundäre Schrumpfniere | Gesamt-Blut | 0,02 | „ | — | 328 | |
| 28 | Derselbe | 10 Tage später | „ | 0,136 | 0,49 | 0,626 | 328 | Die eiweißarme Diät konnte nicht genau durchgehalten werden |
| 29 | „ | 5 Wochen später | „ | 0,14 | 0,42 | 0,56 | 400 | |
| 30 | „ | 8 Wochen später | Leichenblut | 0,06 | 1,12 | 1,18 | 418 | |
| 31 | Nor .... | Gichtschrumpfniere | Gesamt-Blut | 0,013 | nicht bestimmt | — | 250 | |
| 32 | Derselbe | Dieselbe | Leichenblut | nicht bestimmt | 0,25 | 0,25 | 270 | Tod an Herzinsuffienz |
| 33 | Ba ..... | Sekundäre Schrumpfniere | Serum | nicht nachweisbar | 0,425 | 0,425 | 277 | Serum von auswärts zugesandt, erst nach mehreren Tagen untersucht |

scheinen uns besonders wichtig in bezug auf die schon erwähnten Folgen, die das freie Blutphenol auf den Organismus haben könnte.

Bei Fall 6 und 7 war der Blutharnstoff etwa um das doppelte vermehrt, auch hier war freies Phenol nachweisbar. Es zeigt sich wiederum die Tatsache, daß die quantitativen Beziehungen zwischen gebundenem und freiem Phenol nicht gesetzmäßig sind, was schon früher bei Nichtnierenkranken mit abnormen Phenolwerten erwähnt wurde. Bei der subakuten Verlaufsform, Fall 8, wurde wegen Oligurie eine Dekapsulation ohne Erfolg vorgenommen. Die freien Phenole verschwanden nicht aus dem Blut. Bei Fall 10, einer sekundären Schrumpfniere, wurde zum ersten Mal das Blut untersucht als der Patient sich in einem schlechten, präurämischen Zustand befand. Wir fanden bei der Bestimmung der gebundenen Phenole den Wert von 0,6 mg %, dabei waren relativ erhebliche Mengen freien Phenols, 0,06 mg % vorhanden. Der Patient wurde dann im Verlaufe einiger Wochen eiweißfrei ernährt. Der Wert der gebundenen Phenole stieg darauf anfangs sogar noch an, um später jedoch abzunehmen. Die freien Phenole verschwanden aber restlos aus dem Blut und parallel damit besserte sich das Befinden offensichtlich, sodaß der Patient, der früher bettlägerig war, sogar spazieren gehen konnte. Der Harnstoffgehalt des Blutes nahm nicht ab, sondern sogar noch zu. Dieser Fall zeigt, wie die klinischen Symptome des Nierensiechtums den freien Phenolen mehr parallel gehen als dem Harnstoffgehalt des Blutes. Bei Fall 13, einer malignen Sklerose, nahm bei eiweißarmer Kost der Wert für das gebundene und freie Blutphenol ebenfalls bei Zunahme des Blutharnstoffgehaltes ab. Die freien Phenole verschwanden hier nicht völlig aus dem Blut. Der Patient, der anfänglich bei den hohen Phenolwerten deutlich präurämische Symptome aufwies, verlor dieselben beim Absinken der Blutphenole und ging kardial zugrunde. Bei Fall 16, einer sekundären Schrumpfniere, gelang es rasch, durch Eiweißeinschränkung in der Diät, die anfänglich im Blut vorhandenen freien Phenole ziemlich zum Verschwinden zu bringen. Der Patient hatte bei der Aufnahme, als wir die freien Phenole bestimmten, deutliche Symptome von Harnvergiftung. Mit dem Verschwinden der freien Phenole verschwanden die Symptome völlig, er fühlte sich wohler und konnte nach 4-wöchentlicher Behandlung mit Gemüse-Fettdiät nach Hause entlassen werden. Die Schwankungen im Blutharnstoffgehalt erklären nicht die Besserung.

Es gelang uns durchaus nicht immer die freien Phenole zum Verschwinden zu bringen. Bei Fall 28 nahmen die klinischen Symptome des Nierensiechtums dauernd bis zum Tode zu, wir konnten die Blutphenolwerte nicht beeinflussen. Es ließ sich hier allerdings aus äußeren Gründen eine strenge Diät nicht konsequent durchführen wie in den anderen Fällen. Aber auch sonst konnten wir uns davon überzeugen, daß es nicht immer möglich ist, die freien Phenole durch extreme Eiweißentziehung zum Ver-

schwinden zu bringen. Bemerkenswert ist auch Fall 19, eine akute Nephritis mit Herzinsuffizienz und Oligurie. Der Wert der gebundenen Phenole ist gegenüber dem Normalwert nicht vermehrt, dabei fanden wir aber etwas freies Phenol im Blut. Nach dem Ausfall der Xanthoproteinprobe zu schließen, werden bei der akuten Nephritis die Darmfäulnisprodukte später und in geringerem Maße retiniert als bei Schrumpfnieren. Das ändert sich natürlich, wenn hochgradige Oligurie oder völlige Anurie eintritt. Es ist interessant, daß bei dem niedrigen Gesamtphenolwert schon freie Phenole auftreten können. Hier können wir wahrscheinlich in erster Linie die Störung der Entgiftung für den geschilderten Blutbefund verantwortlich machen. Auf Grund unserer Analysen können wir sagen, daß echte Urämie immer mit hohen Blutphenolwerten einhergeht. Es kommen Erhöhungen vor, die etwa das 10- und mehrfache der Normalwerte betragen. Wir haben nie eine echte Urämie bei niedrigen Blutphenolwerten beobachtet. Wenn Niereninsuffiziente mit nicht sehr stark erhöhten Blutphenolwerten zugrunde gehen, so lag als Todesursache Herzinsuffizienz vor. Auffallend ist, daß wir einmal im Serum einer an echter Urämie verstorbenen Patientin zwar einen erheblich erhöhten Wert der gebundenen Phenole aber keine freien Phenole nachweisen konnten. Wir haben einen solchen Befund sonst nie erheben können und sind der Ansicht, daß diese Abweichung darauf beruht, daß das Serum mehrere Tage unterwegs war, es war uns von auswärts aus zugeschickt worden. Die Darmfäulnisprodukte nehmen beim Stehen des Blutes, wie es auch vom Indican her bekannt ist, ab.

Wir haben auch einigemale Gewebspreßsaft, Oedemflüssigkeit und Pleuraexsudat von Niereninsuffizienzen untersucht, vgl. Tab. 5.

*Tabelle 5.*

| Nr. | Name | Diagnose | Art des Materials | Phenole Freie mg-% | Phenole Gebund. mg-% | Harnstoff mg-% | Blut-Phenolwerte mg-% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kü... | Maligne Sklerose | Oedemflüssigkeit | 0,006 | 0,15 | 177 | 0,080 (freie) 0,30 (gebund.) |
| 1a | Ders. | Desgl. | Pleuraexsudat | 0,02 | 0,16 | 212 | |
| 1b | Ders. | Desgl. | Leberpreßsaft | 0,041 | 0,1 | 329 | Xanthoproteinreaktion: + + + |
| 2 | Ach.. | Sek. Schrumpf-Niere | Gehirnpreßsaft | 0,02 | 0,084 | 413 | 0,063 (freie) 1,12 (gebund.) |
| 2a | Ders. | Desgl. | Muskelpreßsaft | 0,1 | 0,51 | 510 | |
| 2b | Ders. | Desgl. | Leberpreßsaft | 0,126 | 0,27 | 632 | |

Die betreffenden Fälle hatten Vermehrung der gebundenen und freien Phenole im Blut. Wir fanden auch in Oedemflüssigkeit, Pleuraflüssigkeit und in Geweben Phenole und zwar sowohl freie wie gebundene. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß auch das Phenol in die Gewebe geht, wie *Becher* auch früher beim Indican gezeigt hat[1]). Der Gesamtphenolgehalt ist in den Geweben geringer als im Blut. Auch in dieser Hinsicht besteht eine Übereinstimmung mit dem Indican.

Wenn wir auch, wie früher an anderer Stelle betont wurde, keineswegs der Ansicht sind, daß das Nierensiechtum einfach eine chronische Phenolvergiftung ist, so glauben wir, nach den mitgeteilten Beobachtungen doch, daß der Retention der Phenole und besonders dem Auftreten der freien Phenole eine pathogenetische Bedeutung für das Nierensiechtum und die echte Urämie zukommt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Phenole in dieser Hinsicht eine größere Rolle spielen als der Harnstoff. Es würde sich jedenfalls lohnen, weitere Beobachtungen über die Beeinflussung der Phenole durch besondere Diät anzustellen, wir hoffen später einmal darauf zurückzukommen. Insbesondere wollen wir versuchen, die Darmflora durch perorale Gaben von Kalomel zu beeinflussen, mit dem es bekanntlich gelingt, das Indican aus dem Harn zu vertreiben. Wir möchten darauf aufmerksam machen, daß die Phenolausscheidung beim Menschen im Hunger im Gegensatz zur Ausscheidung des Indicans, wie Friedrich *Müller* betont hat, keineswegs verschwindet[2]). Im Darmkanal des hungernden Menschen finden auch Fäulnisprozesse statt, die, wie Friedrich *Müller* angibt, nach der Phenolausscheidung gemessen, besonders hoch sein können. Es ist möglich, daß bei schwerem Nierensiechtum, wenn jegliche Nahrungsaufnahme des Kranken unmöglich ist, die Darmfäulnisprozesse durch eine urämische Enteritis noch gesteigert sind und die Phenolbildung eine abnorm starke ist. Es wäre nach den Angaben Fr. *Müllers* falsch, die Darmfäulnis durch reine Hungerperioden zu bekämpfen. Die Darmdesinfektion durch Kalomelgaben hat bei Nierenerkrankungen infolge der Quecksilberwirkung auf die Nieren ihre Schattenseiten. Bei den anderen Krankheiten, bei denen wir vermehrte Phenolwerte im Blute fanden, steht einer Kalomeldarreichung nichts im Wege, natürlich mit Ausnahme der Fälle, in denen der Fäulnisprozeß außerhalb des Magen-Darmkanals liegt. Nach unseren Erfahrungen mit Novasurol halten wir es jedoch für keineswegs ausgeschlossen, daß die Kalomeltherapie in dem oben angedeuteten Sinne auch bei Niereninsuffizienz Anwendung finden kann. Wir behalten uns vor, diese Dinge noch genauer zu untersuchen und werden darüber später berichten.

---

[1]) *Becher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**. 1919 u. **134**. 1920.

[2]) Fr. *Müller*, Berlin. klin. Wochenschr. 1887, S. 405 u. 433.

*Zusammenfassung.*

Wir konnten in jedem Blut nach unserer Methode gebundenes Phenol nachweisen.

Freies Phenol kommt normalerweise im Blut nicht vor.

Bei verschiedenen Erkrankungen, bei denen weder Niereninsuffizienz noch abnorme Fäulnisprozesse im Organismus bestehen, fanden wir das Blutphenol nicht vermehrt.

Zunahme des Wertes der gebundenen Phenole und das Auftreten von freien Phenolen beobachteten wir bei schwerer perniziöser Anämie, Lungengangrän, Lebercirrhose und Magencarcinom.

Wir nehmen an, daß neben der abnormen Bildung Störungen der Entgiftung dabei vorkommen können.

Bei der Niereninsuffizienz der Schrumpfnieren fanden wir die Blutphenole frühzeitig und stark vermehrt. Dabei traten oft freie Phenole auf.

Bei klinischen Symptomen der echten Urämie beobachteten wir immer eine hochgradige Vermehrung der Blutphenole. Auch in den Fällen schwerer Niereninsuffizienz könnten Störungen der Kuppelung der Phenole in Frage kommen.

Es gelang einige Male, den Blutphenolwert durch Kohlehydrat-Fettdiät herabzudrücken und die freien Phenole zum Verschwinden zu bringen, parallel damit trat eine Besserung der klinischen Symptome des Nierensiechtums ein. Diese Beeinflussung durch Diät erreichten wir nicht immer.

Es wird auf weitere Möglichkeiten der Beeinflussung der Blutphenole durch peroral gegebene Darmdesinfektionsmittel hingewiesen.

(Aus der I. Med. Klinik d. Charité. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *W. His.*)

# Über die Bestimmung der Eosinophilen im dicken Tropfen im Vergleich mit anderen Methoden.

Von

**Harro Hornung.**

*(Eingegangen am 29. Juni 1926.)*

Schon unter den von *Ehrlich* aufgestellten Grundformen der weißen Blutkörperchen erfuhren neben neutrophilen Granulocyten, Lymphocyten, Monocyten und Basophilen die eosinophilen Granulocyten besondere Beachtung, da sie nicht zuletzt wegen ihrer schönen Färbbarkeit ein dankbares Feld der Betätigung abzugeben versprachen. Doch bestand lange Zeit hindurch keine Einigkeit in Bezug auf ihre normale Zahl, absolut oder relativ, die natürlich die Voraussetzung einer Verwertung bei pathologischen Zuständen bilden mußte.

So fand *Galambos* derartig starke individuelle Schwankungen der Eosinophilen, daß er ihre Verwertbarkeit überhaupt in Abrede stellte. Auch *Carstanjen* findet Eosinophilenschwankungen bei gesunden Erwachsenen von 0,95 bis 10,85%, während seine Durchschnittszahlen für das Kindesalter bei vielen Pädiatern Verwendung finden. Freilich müssen hinter den kindlichen Eosinophilen oft allergische Reaktionen vermutet werden. Von vielen andern Forschern ist dann die alte Normalzahl von 2—4% für Erwachsene doch bestätigt worden. An den vielumstrittenen Tages- und individuellen Schwankungen der absoluten und relativen Leukocytenzahlen scheinen die Eosinophilen wenig teilzunehmen (*Carstanjen*), doch habe ich, um auch kleine Fehler zu vermeiden, die Blutentnahme auf bestimmte Tageszeiten gelegt. — Die sich so oft widersprechenden Angaben der verschiedenen Autoren in bezug auf die Eosinophilenzahl finden nach meiner Meinung ihre Erklärung z. T. darin, daß fast jeder Untersucher zur Eosinophilenbestimmung eine andere Methode zuzieht. Um aber die gefundenen Werte von dem gleichen Gesichtspunkte aus beurteilen zu können und die Bedingungen ihrer Verwertbarkeit abzuleiten, ist es erforderlich, einen Vergleich der angewandten Methoden auszuführen.

Eine solche Gegenüberstellung erscheint umso notwendiger, als die Eosinophilen als Indikatoren der verschiedensten Vorgänge an Wichtigkeit immer mehr gewinnen. Ganz allgemein wird in den einschlägigen zusammenfassenden Werken darauf hingewiesen, wie eine

Hyp- oder gar Aneosinophilie im Rahmen des übrigen Blutbildes von ungünstigem Stande der Affektion zeugt, während eine geringe Eosinophilie unter Ausschluß anderer Ursachen die Rekonvaleszenz andeutet (seundäre —!). Speziell wird dort ausführlich zusammengestellt, wie eine Eosinophilie bei exsudativen Prozessen (u. a. *Putzig*), bei anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Erscheinungen (*Schlecht*, *Schwarz*) auftritt, ferner bei Wurmkrankheiten, Hautaffekten, Scharlach, Asthmaparoxysmen u. a. m., wie weiterhin eine solche Eosinophilie durch Überhandnehmen der auslösenden Ursache oder durch antagonistische Komplikationen ins Gegenteil umschlagen kann. Hyp- oder Aneosinophilie wird ferner bei septischen und infektiösen akuten Krankheiten, weiterhin bei Urämie und Intoxikationen beobachtet. Zur Frühdiagnose verschiedenster Krankheiten sind die Eosinophilenwerte oft mit Erfolg heranzuziehen. *Brösamlen* und *Zeeb* verwerten die Eosinophilenkontrolle zur Indikation immunisatorischer Vorgänge bei der Vaccinebehandlung; speziell ermöglicht bei der Tuberculinkur eine nach der Injektion eintretende primäre (!) Eosinophilie den Schluß auf ein gutes Vertragen der Behandlung, während ihr Ausbleiben oder ein Absinken der Eosinophilenzahl das Gegenteil andeutet. *Brösamlen* bezeichnet diese Eosinophilenreaktion als einen geeigneten Ersatz des komplizierten *Wright*schen Opsonin-Index und sieht „in der Untersuchung des Blutbildes ein unterstützendes und ergänzendes Mittel, das geeignet ist, uns über die immunisatorischen Vorgänge im Körper besser zu unterrichten, als es die klinische Beobachtung allein zu tun vermag“. In ähnlicher Weise faßt auch *Schlecht* seine Erfahrungen zusammen.

In Anbetracht der eben nur angedeuteten Wichtigkeit der Eosinophilenbestimmung habe ich mir die Aufgabe gestellt, die verschiedenen Methoden wenigstens in ihren gebräuchlichsten Modifikationen auf eine Gerade zu bringen und sie durch Vergleich kritisch zu prüfen. Zu diesem Zweck untersuchte ich die 3 gangbarsten Arten der Eosinophilenauszählung, nämlich die Auszählung im Ausstrich (Objektträger-), die Eosinophilenbestimmung im dicken Tropfen (Schilling 1912) und die Kammerfärbung nach *Dunger*.

Die Blutentnahme zur Herstellung der Präparate fand immer gegen 9 Uhr vormittags, kurz vor oder kurz nach dem Frühstück statt, der Einstich erfolgte stets am Ohrläppchen. Über die Technik von Ausstrich und dickem Tropfen ist nur zu erwähnen, daß sie, was Herstellung, Färbung und Auszählung betrifft, genau nach den bekannten Vorschriften geübt wurde. Zur Eosinophilen kammerzählung nach *Dunger* wurde in der Leukocytenpipette 1 : 11 ein Teil Blut mit 10 Teilen Dungerlösung (1% wäßrige Eosinlösung, Aceton aà 10,0, Aquae ad 100,0) gut gemischt und nach ca. 20 Minuten die Türksche Zählkammer

mit der nochmals gemischten Flüssigkeit beschickt. Leider kann ich die Haltbarkeit der Dungerlösung nicht bestätigen, da der Inhalt einer Flasche bereits nach 6 Wochen unbrauchbar war. Weiterhin muß ich auch der Angabe *Dungers* widersprechen, daß die Zählung sofort vorgenommen werden könnte. Ich habe stets beobachten müssen, daß nach 10 Min. noch keine richtige Eosinophilenfärbung eingetreten war, daß aber wieder nach 30—40 Min. auch die übrigen Leukocyten die Färbung der Eosinophilen soweit angenommen hatten, daß die Unterscheidung Schwierigkeiten bereitete. Nur nach ca. 20 Min. waren Ergebnisse zu erhalten, die sich nicht sofort selbst die Wahrscheinlichkeit absprachen. Ich habe erst nach Feststellung dieser Eigenart (durch 25—30 mißlungene Färbungen) begonnen, die gefundenen Werte zu notieren, da ich sonst wohl auf einen ähnlichen Weg wie *Galambos* geraten wäre. Die absoluten Eosinophilenzahlen pro Kubikmillimeter ermittelte ich durch Zählung von sämtlichen 9 großen Quadraten und entsprechende Multiplikation mit $\frac{100}{9}$. Im Gegensatz zu *Dunger*, der nie Prozentzahlen berechnet, zählte ich aber (unter Vermeidung der Fehlerquelle durch eine 2. Leukocytenpipette) in derselben, nicht neubeschickten Kammer gleich die immerhin gut erkennbaren Leukocytenschatten und ermittelte die Prozentzahlen durch Division der absoluten Eosinophilenzahl durch die Hunderte der absoluten Leukocytenzahl.

In der angegebenen Weise führte ich 28 verschiedene Untersuchungen aus, teilweise mehrmals an den gleichen Personen, und zwar mit 38 Ausstrichen, 28 dicken Tropfenpräparaten und 10 Dungerfärbungen.

In den Ausstrichen führte ich 6—8 Einzelzählungen von je 100 Zellen aus, da es mir klar ist, *daß es nicht so sehr auf die Anzahl der Fälle, als auf die Genauigkeit der einzelnen Ergebnisse ankommt*, welche Erwägung noch bei der Fehlerrechnung erwähnt wird. Ich zählte so im Ausstrich insgesamt 194 Einzelzählungen mit 19,400 Zellen. Im dicken Tropfen wurden 199 Zählungen mit 19,900 Zellen vorgenommen. Wo bei der Dungermethode Doppelzählungen vorlagen, wurde zum Vergleich der Mittelwert der nahe beieinander liegenden Zahlen herangezogen.

Es erübrigt sich, nunmehr die Fälle alle einzeln anzuführen, da die Daten in den folgenden Tabellen zusammengestellt und dort leicht ersichtlich sind. Es folgen hier nur drei herausgegriffene Beispiele.

*Beispiel 1* (*Präparat Nr. 22*).

Frau W., 39 Jahre alt, Nephritis (?), Cystitis. In Anamnese 2 mal Nierenentzündung. Jetzt Schmerzen in Gliedern und Nierengegend. Alb. +, selten —. Sed.:

Erythrocyten, Leukocyten, Plattenepithel. Oxalate. Ödeme gering, wechselnd. Konzentrationsvermögen gut, Wasserausscheidung gut. Beobachtung auf ev. Operation. 20. III.: Temp. unter 38°, große Schwankungen.

*Blutbild vom 20. III. 1926.*

| | Ausstrich | | | | | | | | Dicker Tropfen | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. | 1, | 2 | — | — | 18, | 54 | 22, | 3 | 119 | 7 |
| II. | 1, | 2 | — | — | 17, | 53 | 24, | 3 | 215 | 9 |
| III. | — | 3 | — | — | 14, | 54 | 24, | 5 | 307 | 11 |
| IV. | — | 3 | — | — | 19, | 53 | 20, | 5 | 413 | 14 |
| V. | — | 4 | — | — | 14, | 50 | 24, | 8 } II. | 506 | 18 |
| VI. | — | 5 | — | — | 13, | 57 | 21, | 4 } | 597 | 19 |
| Mittelwerte. | 0,33 | 3,17 | — | — | 15,83 | 53,5 | 22,5 | 4,67 | — | 3,17 |
| Wahrscheinl. Fehler . . | 0,35 | 0,79 | — | — | 1,67 | 1,52 | 1,19 | 1,25 | — | 1,44 |

*Dunger:* 2, 1, 3, 3, 1, 1, 1, 5, 3 Summa 20.

$\frac{2000}{9}$ = *Eo. absol. 222: Leukocyten absol. 7,700; 222 : 77 = 2,89%.*

*Durchschnittsergebnis der Eosinophilen:*

Ausstrich: 19 : 6 (00) = *3,17%*. Dicker Tropfen: 19 : 6 (00) = *3,17%*. Dunger *2,89%*.

*Beispiel 2 (Präparat Nr. 28).*

Frau A., 38 Jahre alt, Diabetes melitus, typisch. Öfter Koma, hier und da epileptiforme Anfälle, von Acidosis nicht abhängig. 31. III. kein Fieber, 0,1% Sacch. in 2,800, Aceton +, Accetessig —. 1,550 Cal.

*Blutbild vom 31. III. 1926.*

| | Ausstrich | | | | | | | | Dicker Tropfen | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. | 2, | 2 | — | — | 13, | 55 | 22, | 6 | 131 | 4 |
| II. | — | 1 | — | 1, | 9, | 52 | 33, | 4 | 212 | 6 |
| III. | — | 3 | — | 1, | 14, | 45 | 35, | 2 | 310 | 8 |
| IV. | — | 3 | — | — | 12, | 55 | 29, | 1 | 397 | 11 |
| V. | 1, | 5 | — | — | 9, | 48 | 33, | 4 } II. | 495 | 16 |
| VI. | — | 3 | — | — | 14, | 56 | 25, | 2 } | 603 | 17 |
| Mittelwerte .. | 0,5 | 2,83 | — | 0,5 | 11,8 | 51,8 | 29,5 | 3,16 | — | 2,83 |
| Wahrscheinl. Fehler . . | 0,47 | 0,93 | — | 0,37 | 1,56 | 2,98 | 3,46 | 2,27 | — | 0,29 |

*Dunger:* 6, 3, 2, 3, 3, 2, 3, 3, 2. Summa 27

$\frac{2700}{9}$ = *Eo. absol. 300; Leukocythen absol. 10,133; 300 : 101 = 2,97%.*

*Durchschnittsergebnis der Eosinophilen:*

Ausstrich: 17 : 6 (00) = *2,83%*. Dicker Tropfen: 17 : 6 (00) = *2,83%*. *Dunger: 2,97%*.

*Beispiel 3 (Präparat Nr. 27).*

Frau A, wie Beispiel 2. 30. III.: wie 31. III.

*Blutbild vom 30. III. 1926.*

| | Ausstrich | | | | | | | | | Dicker Tropfen | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I. | — | 4 | — | 1, | 6, | 48 | 39, | 2 | | 114 | 10 |
| II. | — | 7 | — | — | 10, | 55 | 22, | 6 | | 197 | 16 |
| III. | — | 6 | — | — | 11, | 43 | 36/1, | 3 | | 291 | 22 |
| IV. | 1, | 3 | — | — | 7, | 55 | 32, | 3 | | 411 | 25 |
| V. | 1, | 4 | — | — | 3, | 54 | 35, | 3 | } II. | 492 | 28 |
| VI. | — | 5 | — | — | 5, | 55 | 23, | 2 | } | 589 | 31 |
| VII. | 1, | 4 | — | — | 9, | 52 | 32, | 2 | | 732 | 34 |
| VIII. | 1, | 5 | — | 1, | 8, | 49 | 34, | 2 | | 802 | 36 |
| IX. | 1, | 4 | — | — | 11, | 53 | 25/1, | 5 | | | |
| X. | — | 4 | — | — | 10, | 57 | 25, | 4 | | | |
| Mittewerte . | 0,5 | 4,6 | — | 0,2 | 8,0 | 52,1 | 30,5 | 3,1 | | — | 4,5 |
| Wahrscheinl. Fehler . . | 0,34 | 1,04 | — | 0,2 | 0,7 | 3,85 | 5,47 | 1,3 | | — | 2,17 |
| Wahrscheinl. Fehler d. Mittelw. (s. S.212) | 0,1 | 0,3 | — | 0,07 | 0,27 | 1,25 | 1,6 | 0,4 | | — | 0,7 |

*Dunger:* 2, 3, 5, 5, 3, 2, 6, 5, 2. Summa 33.

$\frac{3300}{9}$ = *Eo. absol. 366, Leukocyten absol. 8,933; 366 : 89 = 4,11%.*

*Durchschnittsergebnis der Eosinophilen:*

Ausstrich: 46 : 10 (00) = *4,6%*. Dicker Tropfen: 36 : 8 (00) = *4,5%*. Dunger: *4,11%*.

Bevor ich nun zur Verwertung meiner Ergebnisse im Sinne des Themas übergehe, ist es notwendig, zuerst über einige störende Möglichkeiten Klarheit zu schaffen.

An erster Stelle steht da die Feststellung der Fehlergrenzen, mit denen die Methode des Ausstrichs und des dicken Tropfens arbeitet. Vorausgesetzt wird bei ihrer Berechnung genügende Übung in der Technik, die grobe sachliche Irrtümer od. dgl. ausschalten soll. Der Gang der Fehlerberechnung ist dem Lehrbuch von *Kohlrausch* entnommen und findet sich bei den meisten Autoren wieder. Es folgt zuerst die allgemeine Definition: „Der wahrscheinliche Fehler ist eine Zahl, von der mit gleicher Wahrscheinlichkeit behauptet werden kann, der wirklich begangene Fehler sei kleiner, als er sei größer als sie" (*Kohlrausch*). D. h. in weiterer Entwicklung: Eine Abweichung zweier Zählungen von weniger als dem Doppelten des wahrscheinlichen Fehlers liegt innerhalb der Fehlergrenze. Eine Abweichung innerhalb des 3- und 4fachen des Fehlers liegt nicht unbedingt außerhalb der Fehlergrenze, sie kann nur zur Vorsicht mahnen, ohne wichtige Schlüsse zuzulassen.

Jede Abweichung, die größer ist als angegeben, liegt jedenfalls außerhalb der Fehlergrenzen.

Der Rechengang selbst richtet sich nach der Formel:

$$\text{W. F.} = 0{,}674 \cdot \sqrt{\frac{(m-a)^2 + (m-b)^2 \ldots . + (m-n)^2}{n-1}}$$

wobei W. F. = wahrscheinlicher Fehler; 0,674 = die empirische Konstante; m = Mittelwert aus den 6—8 Einzelzählungen; a, b, usw. = die Ergebnisse der Einzelzählungen; und n = die Anzahl der Einzelzählungen.

Wo ich hinfort also von Fehlern spreche, ist stets der ,,wahrscheinliche Fehler" gemeint. Zur Übersicht folgen in Tab. 1 die gesamten Fehler, wie sie sich in den bearbeiteten Fällen herausgestellt haben. Aus der Reihe der Fehler ist zum Schluß der Durchschnitt gezogen, den ich als ,,Mittelwert der Fehler" bezeichne.

Die Fehler sind alle auf eine Auszählung von 100 Zellen, auch im dicken Tropfen, bezogen, wobei die Ergebnisse mit den Mittelwerten aus 6—8 Zählungen verglichen wurden, wie in der Formel angegeben. Zur Bestimmung, ob diese Mittelwerte eine genügende Genauigkeit besitzen, um sie zur Beurteilung der Einzelzählung heranzuziehen, wurde auch der wahrscheinliche Fehler dieses Mittelwertes berechnet. Er ist nach dem exponentielen Fehlergesetz gleich dem Fehler der Einzelzählung, dividiert durch $\sqrt{n}$ (n = die Anzahl der Zählungen). Siehe Beispiel 3. und Tab. 1 letzte Reihe. Es ergibt sich nun bei der Berechnung der Fehler der Mittelwerte, daß sie zumeist bloß den Bruchteil einer Zelle ausmachen und selbst bei Segmentkernigen und Lymphocyten eine Zele nicht wesentlich übersteigen; das Ergebnis wird durch eine durchschnittliche Heranziehung der Fehlermittelwerte unter der Annahme von 6 Zählungen (der Mindestzahl) bestätigt. Es können deshalb die Mittelwerte als genügend genau angesehen werden, um sie zur Fehlerberechnung der Einzelzählungen heranzuziehen.

*Aus der Tab. 1 ist zu erkennen, daß bei meinen Beobachtungen bei den Eosinophilen in der Einzelzählung mit einem Fehler von ca. 1% gearbeitet wurde, daß jedoch die wirklich verwendeten und zu vergleichenden Zahlen als Mittelwerte einen Fehler von noch nicht 0,5% aufweisen.*

Aus Tab. 1 ergeben sich noch weitere wichtige Schlüsse: Aus dem Fehlergesetz folgt nämlich, daß es zur Erzielung größerer Genauigkeit im Ausstrich wenig aussichtsreich ist, über die herkömmliche Zählung von 200 Zellen hinauszugehen, da die Genauigkeit der Werte sich dem Idealwerte unter Befolgung der asymptotischen Kurve mit 200 Zellen schon genügend genähert hat, ihn aber erst im Unendlichen wirklich erreicht. D. h., die Genauigkeit der Werte wächst nur mit dem Quadrat der Zählungen. Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, ergibt auch schon die

Differenzierung von 100 Zellen nach meinen Untersuchungen kleinere Fehler, als ich es meist in der Literatur angegeben finden konnte. Die Autoren ziehen nämlich zur Berechnung des Mittelwertes z. T. zu wenig Einzelzählungen zu, so *Ockel* nur 2—3, während ich 6—8 Einzelzählungen ausführte, wodurch nach obigem Gedankengang die Fehlerhaftigkeit des Mittelwertes an sich wesentlich verringert wird (die Kehrseite des oben Ausgeführten).

Tabelle 1. *Tabelle der „wahrscheinlichen Fehler“.*

| Präpar.-Nr. | B. | Eo. Ausstrich | Eo. Dick. Tropf. | My | I | St. | S. | L | Gr. M. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,34 | 0,86 | 0,8 | — | 0,34 | 1,77 | 2,27 | 1,24 | 1,24 |
| 2 | 0,3 | 0,37 | 0,47 | — | — | 0,37 | 2,88 | 3,42 | 0,91 |
| 3 | 0,3 | 1,52 | 1,93 | — | 0,3 | 0,3 | 2,37 | 1,69 | 1,55 |
| 4 | 0,28 | 0,37 | 0,51 | — | 0,85 | 2,58 | 3,48 | 2,41 | 0,57 |
| 5 | 0,66 | 0,5 | 0,63 | — | — | 1,58 | 1,44 | 2,25 | 1,2 |
| 6 | — | 1,69 | 1,22 | — | — | 2,55 | 2,04 | 3,28 | 0,74 |
| 7 | 0,3 | 0,37 | 0,84 | — | 0,3 | 3,45 | 3,94 | 3,69 | 2,04 |
| 8 | 0,3 | 1,23 | 0,95 | — | 0,3 | 3,05 | 3,03 | 2,41 | 1,17 |
| 9 | 0,6 | 0,73 | 0,77 | — | — | 2,32 | 2,59 | 3,34 | 0,47 |
| 10 | — | — | — | — | 0,55 | 2,5 | 4,2 | 2,04 | 1,68 |
| 11 | 0,37 | 1,11 | 0,8 | — | 0,6 | 2,52 | 2,13 | 1,88 | 0,77 |
| 12 | 0,4 | 0,3 | 1,78 | — | — | 5,55 | 3,19 | 5,65 | 2,27 |
| 13 | — | 0,37 | 0,73 | — | 0,3 | 3,98 | 3,88 | 3,38 | 0,77 |
| 14 | 0,37 | 0,77 | 0,57 | — | 0,3 | 1,17 | 4,23 | 2,64 | 2,04 |
| 15 | 0,35 | 1,08 | 1,06 | — | — | 1,21 | 3,35 | 1,89 | 1,16 |
| 16 | 0,55 | 0,55 | 1,42 | — | — | 1,33 | 1,33 | 2,17 | 1,85 |
| 17 | 0,48 | 1,44 | 0,5 | — | 0,6 | 1,73 | 2,74 | 1,78 | 1,44 |
| 18 | 0,37 | 1,94 | 1,08 | — | — | 2,99 | 3,19 | 5,36 | 1,75 |
| 19 | 0,37 | 1,72 | 1,84 | — | — | 2,11 | 4,06 | 1,88 | 1,2 |
| 20 | — | 1,04 | 0,76 | — | 0,28 | 1,94 | 1,38 | 1,11 | 1,08 |
| 21 | — | 0,9 | 0,69 | — | 0,35 | 2,0 | 2,91 | 2,63 | 1,1 |
| 22 | 0,35 | 0,79 | 1,44 | — | — | 1,67 | 1,52 | 1,19 | 1,25 |
| 23 | 0,35 | 0,56 | 1,18 | — | — | 2,29 | 3,43 | 4,17 | 1,10 |
| 24 | — | 0,71 | 1,24 | — | 0,57 | 1,93 | 4,48 | 3,74 | 0,9 |
| 25 | 0,37 | 0,6 | 0,92 | — | 0,28 | 1,44 | 2,94 | 2,36 | 1,33 |
| 26 | 0,35 | 0,1 | 0,37 | — | 0,35 | 1,64 | 1,24 | 1,28 | 0,56 |
| 27 | 0,34 | 1,04 | 2,17 | — | 0,22 | 0,71 | 3,85 | 5,47 | 1,3 |
| 28 | 0,47 | 0,93 | 0,29 | — | 0,37 | 1,56 | 2,98 | 3,46 | 2,27 |
| *Mittelwerte der Fehler:* | | | | | | | | | |
| | 0,39 | 0,87 | 1,0 | — | 0,4 | 2,08 | 2,9 | 2,78 | 1,28 |
| *Durchschnittliche Fehler der Mittelwerte in den einzelnen Ausstrichen:* | | | | | | | | | |
| | 0,16 | 0,33 | 0,4 | — | 0,16 | 0,83 | 1,16 | 1,11 | 0,51 |

Des weiteren erweist die Zusammenstellung, daß *die Fehlerbreite eine Funktion der relativen Stärke der einzelnen Zellklassen im Differenzialbilde ist* und sich diesen Klassen gegenüber steigend wie

fallend proportional verhält. (In diesem Zusammenhange fällt auf, daß *Ockel* die jeweils größte Schwankung ohne Rücksicht auf die Zellklassen notiert, was mit dem Grundgesetz daß nur Gleiches mit Gleichem meßbar ist, unvereinbar erscheint.)

*Der wahrscheinliche Fehler der Einzelzählung von 100 Zellen beträgt für die Hauptklassen der Segmentkernigen und Lymphocyten zwischen 2,5 und 3,5% und ist für die übrigen Klassen wesentlich geringer, meist unter 1%.*

Fehler, die die geltende obere Fehlergrenze von 5% erreichen, konnte ich unter 205 Fehlern nur viermal finden, sie sind also durchaus als Ausnahme anzusehen, die dem exponentiellen Fehlergesetz ja auch entsprechen. *Meine Untersuchungen erlauben also als Nebenbefund den Schluß, daß nur ausnahmsweise die Auszählung von 200 Zellen theoretisch notwendig ist, sonst die Differenzierung von 100 Leukocyten aber vollauf genügt.* Praktisch ist allerdings zuzugeben, daß man sicherer 200 Zellen zählt, weil man nicht voraussehen kann, ob der vorliegende Fall nicht gerade etwa zu den Ausnahmen gehört. Dagegen ergeben schon 100 Zellen so gut wie ausnahmslos einen für klinische Zwecke hinreichenden Überblick, wenn der gleiche Untersucher zählt.

Eine weitere Komplikation in der Blutbildverwertung stellt die ,,absolute und relative Inhomogenität'' des Blutes dar. Als störende Faktoren für die einfache Erklärung und Wertung der Zahlverhältnisse sind zu bezeichnen: 1. Chemotaxis und lokaler Verbrauch (z. B. Eosinophiler in lokaler Ansiedlung um Würmer usw.), 2. Verteilungsleukocytose, 3. Pseudoaplastische Zustände, 4. Individuelle Schwankungen. Deshalb ist zu betonen, daß nicht die absolute Zahl, sondern *die Tendenz zu sehr hohen oder sehr niedrigen Zahlen wirklich wichtig ist.* Das Gleiche gilt von den relativen Differentialzahlen (Schilling). *Kjer Petersen* beobachtet im Rahmen seiner Leukocytenzählungen eine ,,absolute Inhomogenität'' des Blutes (,,unmittelbar nacheinander genommene und von demselben Einstich stammende Tropfen Capillarblutes sind nicht immer in bezug auf die Leukocytenanzahl gleichartig zusammengesetzt, d. h. in gleich großen Volumeinheiten ist nicht dieselbe Anzahl von Leukocyten''), die er oft besonders bei Frauen auch normal so groß findet, daß sie die Verwertung der Leukocytenzählung für diese Fälle unmöglich macht. Obwohl nun meine Beobachtungen bis auf einen Fall (Nr. 3) sämtlich an Frauen angestellt wurden, konnte ich *diese absolute Inhomogenität niemals feststellen.* Doch kann bei der verhältnismäßig geringen Zahl solcher Versuche, bei denen ich 2 Leukocytenpipetten hintereinander füllte, natürlich kein Gegenbeweis darin gesehen werden. — Die ,,relative Inhomogenität'' hatte ich an mehreren Präparaten zu studieren Gelegenheit. *Glöel* gibt freilich an, daß er diese qualitative Inhomogenität nur nachmittags gefunden hätte, doch wollte

ich bei meinen Untersuchungen mit Sicherheit ausschließen, daß die Eosinophilenergebnisse z. B. im Ausstrich sozusagen nur zufällige Resultate lieferten, da bei vorhandener Inhomogenität ein zweiter Ausstrich ganz andere Werte hätte zeitigen können. Ich untersuchte deshalb bei 10 Fällen je zwei direkt nacheinander von derselben Einstichstelle hergestellte Ausstriche. Natürlich wurde zwischen den Abnahmen das Ohrläppchen einmal trocken abgewischt. Den ersten Ausstrich benutzte ich zur Zählung 1—4, den 2. für die übrigen Zählungen. Aus der Zusammenstellung der Mittelwerte dieser beiden Gruppen ergibt sich nun, daß die vorkommenden Abweichungen der gleichwertigen Ausstriche innerhalb der zu erwartenden Fehlergrenzen liegen, so daß im Gesamteindruck gesagt werden kann, daß *eine relative oder qualitative Inhomogenität bei meinen Beobachtungen nicht vorgelegen hat.*

Die dritte zu behandelnde Fehlerquelle, die sich auch bei den vorliegenden Versuchen oft genug störend bemerkbar gemacht hat, ist die manchmal ungleiche Verteilung der Leukocyten im Ausstrich, dem Wesen nach eine gewisse innerhalb desselben Blutstropfens herrschende Inhomogenität, wenn sie auch durch den Vorgang des Ausstreichens selbst hervorgerufen sein mag. *Schilling* hat zum Ausgleich derartiger Einflüsse die *Vierfeld-Mäander-Methode* angegeben, die sich auch bestens bewährt. *Außerdem ist es üblich, vor der Differentialzählung durch eine überfliegende Schätzung der Leukocytenbeteiligung Zufällen, die durch Anhäufung gleichartiger Zellen entstehen können, vorzubeugen.* Des weiteren wird von manchen Autoren die Ausmerzung von Präparaten vorgeschlagen, die solche Anhäufungen aufweisen, während andere *nur die betreffenden Stellen übergehen, die in jedem Ausstrich nur vereinzelt vorkommen.* Bei meinen Untersuchungen ließ sich feststellen, daß *Eosinophilenanhäufungen fast die Regel darstellen und an Beginn und Ende des Ausstrichs weit häufiger gefunden werden, als in der Mitte.* Die geringen Anhäufungen jedoch, die sich ergaben, glichen sich durch die Vierfeld-Mäander-Methode und unter den genannten Vorsichtsmaßregeln, des weiteren durch eine Bevorzugung der Ausstrichmitte für die beiden ersten Mäanderfelder (schon weil der Ausstrich am Beginn oft etwas dick ist) meist schon innerhalb einer Einzelzählung leidlich aus. Wie im folgenden leicht zu ersehen ist, *sind die Spuren der „Eosinophilen-Inhomogenität" erst recht in den Ergebnissen von 6—800 Zellen vollkommen ausgeglichen.*

Nunmehr sind die Vorbedingungen zur Zusammenstellung und für den Vergleich der 3 angewandten Methoden erfüllt. In der Tab. 2 ist die dazu nötige Übersicht gegeben.

Nach ihr zeigen die Ergebnisse der Eosinophilenzählung in Ausstrich und dickem Tropfen eine vollkommene Übereinstimmung in 5 von 28 Fällen, also in ca. 15%. In den übrigen 23 Fällen sind Ab-

Tabelle 2. *Wie verhalten sich die Ergebnisse der Eosinophilenzählung in den verschiedenen Methoden (in %).*

+ bedeutet, daß in der nach links liegenden Gruppe der höhere Wert liegt.

| Präp.-Nr. | Dicker Tropfen | Zellen in 100 | Ausstrich | Zellen in 100 | Dunger | Abweichung | | | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Dunger: Dick. Tr. | Dunger: Ausstrich | Dick. Tr.: Ausstrich | |
| 16 | 3,0 | 6 | 3,33 | 6 | 2,94 | + 0,06 | + 0,37 | 0,33 | — |
| 20 | 4,13 | 8 | 5,0 | 6 | 5,26 | 1,13 | 0,26 | 0,87 | — |
| 21 | 3,33 | 6 | 4,16 | 6 | 3,82 | 0,49 | + 0,34 | 0,83 | — |
| 22 | 3,17 | 6 | 3,17 | 6 | 2,89 | + 0,28 | + 0,28 | 0 | — |
| 23 | 3,67 | 6 | 2,5 | 6 | 3,94 | 0,27 | 1,44 | + 1,17 | Anm. I |
| 24 | 3,8 | 6 | 3,5 | 6 | 3,4 | + 0,4 | + 0,1 | + 0,3 | — |
| 25 | 3,67 | 6 | 2,0 | 6 | 3,51 | + 0,16 | 1,51 | + 1,67 | Anm. I u. II |
| 26 | 2,5 | 6 | 2,8 | 6 | 2,56 | 0,06 | + 0,24 | 0,3 | — |
| 27 | 4,5 | 8 | 4,6 | 10 | 4,11 | + 0,39 | + 0,49 | 0,1 | — |
| 28 | 2,83 | 6 | 2,83 | 6 | 2,97 | 0,14 | 0,14 | 0 | — |
| 1 | 2,63 | 8 | 2,66 | 6 | — | — | — | 0,03 | — |
| 2 | 0,63 | 8 | 0,43 | 7 | — | — | — | + 0,2 | — |
| 3 | 8,25 | 8 | 7,0 | 7 | — | — | — | + 1,25 | Anm. I |
| 4 | 0,5 | 8 | 0,5 | 6 | — | — | — | 0 | — |
| 5 | 2,5 | 8 | 2,63 | 8 | — | — | — | 0,13 | — |
| 6 | 5,25 | 8 | 5,75 | 8 | — | — | — | 0,5 | — |
| 7 | 1,88 | 8 | 2,13 | 8 | — | — | — | 0,25 | — |
| 8 | 3,0 | 8 | 3,75 | 8 | — | — | — | 0,75 | — |
| 9 | 2,4 | 5 | 1,8 | 5 | — | — | — | + 0,6 | — |
| 10 | — | 8 | — | 8 | — | — | — | 0 | — |
| 11 | 2,0 | 8 | 2,2 | 5 | — | — | — | 0,2 | — |
| 12 | 3,88 | 8 | 3,8 | 5 | — | — | — | + 0,08 | — |
| 13 | 3,4 | 5 | 3,6 | 5 | — | — | — | 0,2 | — |
| 14 | 3,2 | 5 | 2,4 | 5 | — | — | — | + 0,8 | — |
| 15 | 3,75 | 8 | 3,63 | 8 | — | — | — | + 0,12 | — |
| 17 | 2,63 | 8 | 3,83 | 6 | — | — | — | 1,2 | Anm. I |
| 18 | 4,5 | 8 | 4,6 | 5 | — | — | — | 0,1 | — |
| 19 | 6,0 | 8 | 6,0 | 5 | — | — | — | 0 | — |
| Mittelwerte der Abweichungen: | | | | | | 0,34 | 0,52 | 0,43 | — |

Anm. I. Siehe die Rechnung Seite 217.

Anm. II. Es wurde der Mittelwert der beiden Dungerzählungen angegeben. Siehe Seite 209.

weichungen vorhanden, die sich aber in weiteren 15 Fällen, also über 50% der Beobachtungen, auf eine Größe unter 0,5% beschränken. Nur 4 Fälle zeigen eine Differenz von 1% und einer davon eine von 1,67%, die größte von mir feststellbare Abweichung. Die Differenz beträgt also

bis 1,6% in 3% aller Fälle,
ca. 1% in 14% aller Fälle und
unter 1% in 83% der beobachteten Fälle.

Welche der beiden erwähnten Methoden nun den höheren Wert liefert, scheint nicht gesetzmäßig ausgesprochen werden zu können. 9 Fälle zeigten einen höheren Eosinophilenwert im dicken Tropfen, die übrigen (ca. 60—65%) im Ausstrich. Es mutet also so an, als ob der Ausstrich gewöhnlich die höheren Eosinophilenzahlen liefere.

Es lag nun nahe, den wirklichen wahrscheinlichen Wert der Eosinophilenprozente in einer Mittelzahl zwischen Ausstrich und dickem Tropfen zu vermuten und hieran eine Fehlerberechnung anzuschließen, die feststellen sollte, ob der wahrscheinliche Fehler bei Heranziehung beider Methoden mit dem bei Gebrauch der einen oder andern allein identisch oder kleiner ist. Dies ist für Präp. Nr. 3 und Beispiel 3 folgendermaßen durchgeführt:

Wahrscheinl. Fehler d. Mittelwertes Ausstrich: Präp. Nr. 3 { 0,68 ; Beispiel III { 0,3
„ „ „ „ dicker Tropfen: Präp. Nr. 3 { 0,68 ; Beispiel III { 0,7
Eosinophilen-Ergebnis im Ausstrich: 7%; 4,6%
„ „ „ dicken Tropfen 8,25%; 4,5%
Mittelwert: 7,63 resp. 4,55
Abweichungen vom Mittelwert: $-0{,}63$ und $+0{,}62$; $-0{,}05$ und $+0{,}05$
Quadrate: $0{,}40 + 0{,}38 = 0{,}78$; $0{,}0025 + 0{,}0025 = 0{,}005$
$n = 2$; $n - 1 = 1$; $0{,}78 : 1 + 0{,}78$; $0{,}005 : 1 = 0{,}005$.
$\sqrt{0{,}78} = 0{,}88$; $0{,}88 \times 0{,}674 = 0{,}59\%$; $\sqrt{0{,}005} = 0{,}07$; $0{,}07 \times 0{,}674 = 0{,}047\%$
Der wahrscheinliche Fehler bei Zuziehung beider Methoden: 0,59 resp. 0,047.

Die Rechnung gibt das erwartete Resultat, daß nämlich der gefundene Fehler kleiner ist, als man ihn innerhalb ein- und derselben Methode hätte erwarten müssen. Eine gleiche Fehlerberechnung für alle übrigen Fälle erübrigt sich bei Betrachtung von Tab. 1. und 2. Tab. 1 erweist nämlich, daß der wahrscheinliche Fehler der aus 6—800 Zellen gefundenen Eosinophilenprozentzahlen mit 0,3% für den Ausstrich und 0,4% für den dicken Tropfen zu erwarten ist. Dieser Fehler gilt nach oben und unten. Tab. 2 andrerseits ergibt eine durchschnittliche *Gesamtabweichung* von 0,43% zwischen Ausstrich und dickem Tropfen, die schon an sich innerhalb der Fehlerbreite der Tab. 1 liegt, wie viel mehr erst, wenn man sie zur Geltung nach oben und unten noch durch 2 dividiert oder durch die durchschnittliche Fehlerberechnung auf mindestens die Hälfte reduziert.

Ein Fall verdient hier noch gesonderte Erwähnung, und zwar Präp. Nr. 10. Hier ergibt der Ausstrich eine absolute Aneosinophilie, die vom dicken Tropfen durchaus bestätigt wird (entgegen der Ansicht von Beobachtern, die bei einer Eosinophilie des Ausstrichs im dicken Tropfen keinen einzigen Eosinophilen gefunden haben wollen).

Ich hoffe somit nachgewiesen zu haben, *daß Ausstrich und dicker Tropfen bei Zählung von 6—800 Zellen die Eosinophilenprozentzahlen mit fast gleicher Genauigkeit ermitteln.*

Von der dritten zur Eosinophilenbestimmung möglichen Untersuchung, der absoluten Zählung nach *Dunger*, wäre zu erwarten gewesen, daß sie die zwischen den Ergebnissen von Ausstrich und dickem Tropfen vermuteten idealen Mittelwerte festzustellen ermöglicht. Dies war aber bei den von mir vorgenommenen 10 Dunger-Zählungen nicht der Fall. Die nach *Dunger* gefundenen Eosinophilenprozentzahlen waren nämlich in 4 Fällen kleiner als die Zahlen beider andern Methoden (Beispiel I.), in 3 Fällen größer (Beispiel 2), und nur in 3 Fällen nahmen sie eine Mittelstellung ein. Die Dunger-Zählung erfüllt also nicht die gestellten Erwartungen. Immerhin stimmen die Resultate von allen drei angewandten Methoden in gleich gutem Maße überein; nach Tab. 2 unten zeigt der dicke Tropfen um ein kleines geringere Abweichungen vom Dunger (0,34) als der Ausstrich (0,52).

*Der obige Schluß wäre also dahin zu erweitern, daß sowohl Ausstrich und dicker Tropfen bei Auszählung von 6—800 Zellen, wie die absolute Eosinophilenzählung mit genügender Genauigkeit praktisch die gleichen Eosinophilenprozentzahlen liefern.*

Aus der somit erwiesenen Gleichheit der Ergebnisse der verschiedenen Methoden zur Eosinophilenbestimmung folgt in 1. Linie, daß die bisher festgestellten und allmählich erhärteten Eosinophilen-Normalzahlen sicher richtig sind, auch wenn man auf verschiedene Weise zu ihrem Wert gelangt ist.

Es folgt aber weiterhin die Möglichkeit, von den drei zur Verfügung stehenden Methoden die bequemste und schnellste auszuwählen, ohne daß eine solche Auswahl irgendwie auf Kosten der Genauigkeit ginge. Zu diesem Zwecke folge eine kurz zusammenfassende Kritik der drei Methoden.

Der *Ausstrich* liefert wohl bei 6—8 Einzelzählungen durch den Mittelwert sehr genaue und richtige Eosinophilenzahlen. Bei einer Zählung von nur 100 Zellen aber erscheint in Anbetracht der geringen physiologischen Breite von 2—4% der wahrscheinliche Fehler von ca. 1% nach oben und unten vom Mittelwert (Tab. 1), besonders unter Erwägung dessen, daß selbst aus dem Vierfachen des Fehlers keine Schlüsse mit Sicherheit gezogen werden können, als eine beträchtliche Gefährdung des Resultatwertes. *Putzig*, fordert deshalb zur sicheren Feststellung der Eosinophilenprozentzahl im Ausstrich die Auszählung von 1,000 Leukocyten, während ich immerhin 6—800 Zellen zählen mußte, um eine ausreichende Genauigkeit zu erzielen. Die Auszählung von 6 bis 800 Zellen andrerseits erfordert einen so großen Zeitaufwand (ich brauchte für jeden Fall $1^1/_2$—2 Stunden), daß man wohl gut tun wird, sich da, wo es auf genaue Eosinophilenbestimmung ankommt, an eine der beiden andere Methoden zu halten.

Zur Kritik der *Eosinophilen-Kammerzählung nach Dunger* ist nach dem auf S. 209 und dem eben Gesagten nur wenig hinzuzufügen. Abgesehen

davon, daß es verhältnismäßig lange dauert, bis man die Methode nutzbringend verwenden lernt, ist wohl schon die etwas ungeschickte Handhabung mit Pipette und wenig haltbarer Verdünnungsflüssigkeit für Praxis und Klinik eine ziemlich große Schwierigkeit. Dazu kommt noch die Notwendigkeit, gerade den Zeitpunkt zur Beschickung der Zählkammer abzupassen, der zur Zählung geeignet ist (ca. 20 Min.), sowie die großen Fehlerquellen, die sich bei Versäumen dieser Zeit mit Sicherheit einstellen. Endlich reicht auch bei kunstgerechter Handhabung aus unerklärlichen Gründen manchmal die Zählung wegen der zu großen Undeutlichkeit der Leukocytenschatten zur Prozentberechnung nicht aus. Diese Gründe genügen wohl, um die Einbürgerung der Dungerfärbung als allgemein gangbare Methode in Frage zu stellen.

Es bleibt der *dicke Tropfen* übrig. An dieser Methode dürfte nach meiner Erfahrungen wenig auszusetzen sein. Denn die unliebsame Eigenschaft, daß der dicke Tropfen nach der Färbung bei zu heftigem Abspülen gern mitgespült wird, läßt sich bei einiger Vorsicht und Schrägstellung der Färbebrücke leicht vermeiden. Zur Regulierung des Wasserstrahls ist eine Glasspitze im Gummischlauch des Wasserbehälters empfehlenswert; der weiche Gummischlauch erlaubt so durch Fingerdruck eine leichte Beeinflussung der Wasserstrahlstärke. Im übrigen geht die Auszählung der Eosinophilen im dicken Tropfen nach der von *Schilling* angegebenen Methode schnell, sicher und genau von statten, so daß ich das Ergebnis meiner Untersuchungen in den Satz zusammenfasse: *In Fällen, die eine genaue Bestimmung der Eosinophilen wünschenswert erscheinen lassen, ist die Auszählung im dicken Tropfen am vorteilhaftesten vorzunehmen.*

Wenn ich in Beendigung meiner Arbeit dem dicken Tropfen in der Bestimmung der Eosinophilen den Vorrang gebe, so muß ich doch noch vor der Annahme warnen, mit der Auszählung von 100—200 Zellen im dicken Tropfen sei der Eosinophilenwert hinlänglich bestimmt. Es gilt hier vielmehr das bei der Kritik des Ausstrichs Angeführte in vermehrtem Maße, da der wahrscheinliche Fehler für die Zählung von 100 Zellen noch größer ist, als es im Ausstrich der Fall war (Tab. 1!). Nur deshalb wird hier dem dicken Tropfen der Vorzug gegeben, weil eben die Auszählung einer genügenden Zellenzahl nicht wie im Ausstrich $1^1/_2$—2 St. in Anspruch nimmt, sondern wegen der bei weitem dichteren Überlagerung der Blutschichten in 5—8 Min. mühelos durchgeführt werden kann. In der folgenden Tabelle und ihrer Besprechung will ich versuchen, eine Norm für die Auszählung festzustellen. Vorher ist noch zu bemerken, daß für praktische Zwecke oft ein kurzer Überblick in schneller Durchmusterung mehrerer Gesichtsfelder des dicken Tropfens (ohne Zählung) genügt, um einen im Ausstrich bei 100—200 Zellen festgestellten Eosinophilenbefund auf seine vermutliche Richtigkeit zu kontrollieren.

Tabelle 3. *Wieviel Zellen genügen zur Eosinophilenbestimmung im dicken Tropfen?*

| Fall | |
|---|---|
| *Fall 1.* | 9 : 3 (00) = 3 |
| | 13 : 4 (00) = 3,25 |
| | 17 : 6 (00) = 2,83 |
| | 21 : 8 (00) = 2,63 |
| *Fall 2.* | 1 : 3 (00) = 0,33 |
| | 3 : 4 (00) = 0,75 |
| | 3 : 6 (00) = 0,5 |
| | 5 : 8 (00) = 0,63 |
| *Fall 3.* | 22 : 3 (00) = 7,33 |
| | 29 : 4 (00) = 7,25 |
| | 48 : 6 (00) = 8,0 |
| | 66 : 8 (00) = 8,25 |
| *Fall 4.* | 2 : 3 (00) = 0,67 |
| | 2 : 4 (00) = 0,5 |
| | 3 : 6 (00) = 0,5 |
| | 4 : 8 (00) = 0,5 |
| *Fall 5.* | 7 : 3 (00) = 2,33 |
| | 11 : 4 (00) = 2,75 |
| | 16 : 6 (00) = 2,67 |
| | 20 : 8 (00) = 2,5 |
| *Fall 6.* | 13 : 3 (00) = 4,33 |
| | 17 : 4 (00) = 4,25 |
| | 29 : 6 (00) = 4,83 |
| | 42 : 8 (00) = 5,25 |
| *Fall 7.* | 5 : 3 (00) = 1,67 |
| | 8 : 4 (00) = 2,0 |
| | 11 : 6 (00) = 1,83 |
| | 15 : 8 (00) = 1,88 |
| *Fall 8.* | 10 : 3 (00) = 3,33 |
| | 13 : 4 (00) = 3,25 |
| | 17 : 6 (00) = 2,83 |
| | 24 : 8 (00) = 3,0 |
| *Fall 9.* | 9 : 3 (00) = 3,0 |
| | 10 : 4 (00) = 2,5 |
| | 12 : 5 (00) = 2,4 |
| *Fall 11.* | 5 : 3 (00) = 1,67 |
| | 8 : 4 (00) = 2,0 |
| | 10 : 6 (00) = 1,67 |
| | 16 : 8 (00) = 2,0 |
| *Fall 12.* | 11 : 3 (00) = 3,67 |
| | 11 : 4 (00) = 2,75 |
| | 25 : 6 (00) = 3,17 |
| | 31 : 8 (00) = 3,88 |
| *Fall 13.* | 10 : 3 (00) = 3,33 |
| | 13 : 4 (00) = 3,25 |
| | 17 : 5 (00) = 3,4 |
| *Fall 14.* | 11 : 3 (00) = 3,67 |
| | 14 : 4 (00) = 3,5 |
| | 16 : 5 (00) = 3,2 |
| *Fall 15.* | 13 : 3 (00) = 4,33 |
| | 16 : 4 (00) = 4,0 |
| | 22 : 6 (00) = 3,67 |
| | 30 : 8 (00) = 3,75 |
| *Fall 16.* | 10 : 3 (00) = 3,33 |
| | 12 : 4 (00) = 3,0 |
| | 18 : 6 (00) = 3,0 |
| *Fall 17.* | 8 : 3 (00) = 2,67 |
| | 12 : 4 (00) = 3,0 |
| | 16 : 6 (00) = 2,67 |
| | 21 : 8 (00) = 2,63 |
| *Fall 18.* | 12 : 3 (00) = 4,0 |
| | 18 : 4 (00) = 4,5 |
| | 28 : 6 (00) = 4,67 |
| | 36 : 8 (00) = 4,5 |
| *Fall 19.* | 20 : 3 (00) = 6,67 |
| | 28 : 4 (00) = 7,0 |
| | 35 : 6 (00) = 5,83 |
| | 48 : 8 (00) = 6,0 |
| *Fall 20.* | 13 : 3 (00) = 4,33 |
| | 18 : 4 (00) = 4,5 |
| | 25 : 6 (00) = 4,17 |
| | 33 : 8 (00) = 4,13 |
| *Fall 21.* | 10 : 3 (00) = 3,33 |
| | 15 : 4 (00) = 3,75 |
| | 20 : 6 (00) = 3,33 |
| *Fall 22.* | 11 : 3 (00) = 3,67 |
| | 14 : 4 (00) = 3,5 |
| | 19 : 6 (00) = 3,17 |
| *Fall 23.* | 8 : 3 (00) = 2,67 |
| | 11 : 4 (00) = 2,75 |
| | 22 : 6 (00) = 3,67 |
| *Fall 24.* | 15 : 3 (00) = 5,0 |
| | 17 : 4 (00) = 4,25 |
| | 23 : 6 (00) = 3,8 |
| *Fall 25.* | 11 : 3 (00) = 3,67 |
| | 13 : 4 (00) = 3,25 |
| | 22 : 6 (00) = 3,67 |
| *Fall 26.* | 8 : 3 (00) = 2,67 |
| | 10 : 4 (00) = 2,5 |
| | 15 : 6 (00) = 2,5 |
| *Fall 27.* | 22 : 3 (00) = 7,33 |
| | 25 : 4 (00) = 6,25 |
| | 31 : 6 (00) = 5,17 |
| | 36 : 8 (00) = 4,5 |
| *Fall 28.* | 8 : 3 (00) = 2,67 |
| | 11 : 4 (00) = 2,75 |
| | 17 : 6 (00) = 2,83 |

In *Schillings* Lehrbuch findet sich keine bestimmte Angabe, wieviel Zellen im dicken Tropfen zur genügend genauen Bestimmung der Eosinophilen auszuzählen sind; in dem der Methode beigefügten Beispiel sind 300 Leukocyten angegeben. In obiger Tabelle habe ich versucht darzustellen, wie die Eosinophilenwerte mit zunehmender Leukocytenzahl dem nach den bisherigen Ergebnissen vermutungsweise richtigen Werte zulaufen. In den Fällen, die eine Zählung von 800 Leukocyten aufweisen, fällt es auf, daß die Eosinophilenwerte bei 3—400 Leukocyten noch stark abweichen, obgleich jedoch merkwürdigerweise die Werte bei 400 Leukocyten manchmal schon auffallend genau sind. Die Eosinophilenwerte bei 600 und 800 Leukocyten sind praktisch nach den Erwägungen von Tab. 1 und 2 größtenteils gleich zu nennen.

Nun kann mit geringer Mühe und wenig Zeitaufwand im dicken Tropfen die Zählung auf 5—600 Zellen ausgedehnt werden, wobei nach den bisherigen Erfahrungen und nach Tab. 1, 2 und 3 eine hinlängliche Genauigkeit erzielt wird. Gerade in Anbetracht des geringen Zeitverlustes können wir uns hier bei der Bemessung der Auszählung von dem Gesetze leiten lassen, daß der gefundene Durchschnittsprozentwert in seiner Genauigkeit mit dem Quadrat der Anzahl der Zählungen wächst.

*Es ist also zur Eosinophilenbestimmung im dicken Tropfen eine Zählung von mindestens* 500—600 *Leukocyten erforderlich* (*Dauer ca.* 5 *Min*).

*Schlußsätze:*

I. Die Eosinophilen-Mittelwerte, die unter den behandelten Kautelen zum Vergleich der 3 Methoden Ausstrich, dicker Tropfen nach *Schilling* und *Dunger*sche Kammerfärbung herangezogen wurden, besitzen einen „wahrscheinliehen Fehler“ von noch nicht 0,5%.

II. Die Fehlerbreite einer Leukocytenklasse ist eine Funktion ihrer relativen Stärke im Differentialbilde.

III. Der „wahrscheinliche Fehler“ einer Einzelzählung von 100 Zellen beträgt für die Hauptklassen der Segmentkernigen und Lymphocyten 2,5 bis 3,5% und ist für die übrigen Klassen wesentlich geringer, meist unter 1%.

IV. Bei den vorliegenden Beobachtungen war weder eine absolute, noch eine qualitative „Inhomogenität“ des Blutes vorhanden.

V. Eosinophilenanhäufungen stellen im Ausstich fast die Regel dar und werden an Beginn und Ende weit häufiger gefunden, als in der Mitte. Ihre Folgen sind jedoch in den Ergebnissen von 6—800 Zellen vollkommen ausgeglichen.

VI. Sowohl Ausstrich und dicker Tropfen bei Auszählung von 6—800 Zellen, als auch die absolute Eosinophilenzählung liefern mit

genügender Genauigkeit praktisch die gleichen Eosinophilenprozentzahlen.

VII. In Fällen, die praktisch eine genaue Bestimmung der Eosinophilen wünschenswert erscheinen lassen, ist die Auszählung im dicken Tropfen am vorteilhaftesten vorzunehmen.

VIII. Zur Eosinophilenbestimmung im dicken Tropfen ist eine Zählung von mindestens 5—600 Leukocyten erforderlich. (Dauer 5 Min.)

## Literatur.

*Schilling, Viktor*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 1. bis 6. Aufl. Jena: G. Fischer 1912—1926; Anleitung zur Diagnose im dicken Blutstropfen. 1. u. 2. Aufl. G. Fischer 1917—1922. — *Naegeli, Otto*, Lehrbuch der Blutkrankheiten. 4. Aufl. 1924. — *Carstanjen, Max*, Wie verhalten sich die prozentischen Verhältnisse der verschiedenen Formen der weißen Blutkörperchen beim Menschen unter normalen Umständen? Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. 1900. — *Ockel, Gerhard*, Über die Fehlergrenzen des V. Schillingschen Hämogramms, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 74. — *Dunger, Reinhold*, Eine einfache Methode d. Zählung d. eosinophilen Leukozyten u. d. praktische Wert dieser Untersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1910. — *Brösamlen, Otto*, Die prognostische Bedeutung der eosinophilen Leukocyten bei der Tuberkulinbehandlung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **20**.; Über die Bedeutung der eosinophilen Leukocyten bei der Durchführung einer Tuberkulinkur. Münch. med. Wochenschr. 1916; Über die klinische Bedeutung der eosinophilen Leukocyten bei der Vaccinebehandlung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **20**. — *Brösamlen* u. *Zeeb*, Über den Wert von Blutuntersuchungen bei der Durchfühlung einer Tuberkulinkur. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **118**. — *Putzig*, H., Das Vorkommen und die klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen im Säuglingsalter, besonders bei der exsudativen Diathese. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. — *Petersen, Kjer*, Über die numerischen Verhältnisse der Leukocyten bei der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul., Suppl.I. — *Blumenfeldt, Ernst*, Gibt es ein charakteristisches weißes Blutbild bei der Lungentuberkulose? Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **20**. — *Glöel, W.*, Beobachtungen über die Leukocyten bei der Lungentuberkulose unter besonderer Berücksichtigung von Verdauung und Bewegung. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **45**. — *Kohlrausch, Friedrich*, Lehrbuch der praktischen Physik.

(Aus der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Reinickendorf. — Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *F. Klemperer.*)

# Das Verhalten des Körpergewichts und des Serumeiweißspiegels bei Tuberkulose und ihre Beeinflussung durch das Tuberkulin.

Von

**Dr. Alfred Salomon.**

(*Eingegangen am 29. Juni 1926.*)

Durch die Untersuchungen von *Grawitz*[1]) ist uns bekannt, daß sich bei gewissen Formen der Tuberkulose, nämlich den vorgeschrittenen aber noch nicht kachektischen des 2. Stadiums, auffallend hohe Erythrocyten- und Hämoglobinwerte finden, die auf einer Eindickung des Blutes als Folge von Wasserverlusten des Körpers beruhen. Weiterhin gelang es *Grawitz*[2]) im Tierversuch, künstlich durch Tuberkulininjektion eine Eindickung des Blutes zu erzeugen. Die Angaben von *Grawitz* wurden durch zahlreiche Nachuntersuchungen bestätigt; gleichzeitig fand man, daß mit fortschreitender Kachexie eine Verdünnung des Blutes einhergeht, die recht erhebliche Grade erreichen kann [*Adler, Nast, Frisch* u. a. cit. nach *Michels*[3])]. *Saathoff*[4]) beobachtete bei seinen Studien über das Wesen der Tuberkulinreaktion vielfach an den günstig verlaufenden Formen nach Tuberkulininjektionen eine auffallende Gewichtszunahme, die auf eine Wasserretention bezogen werden mußte; andere, weniger günstig verlaufende Fälle ließen diese Gewichtszunahme nach Tuberkulin vermissen.

Andrerseits stellte *Reichmann*[5]) als Nebenwirkung des Tuberkulins, auch bei Fehlen von Tuberkulose, häufig das Einsetzen einer mehr oder weniger starken Diurese fest. Zurückgehend auf diese Beobachtung von *Reichmann* und gestützt auf eigene Erfahrungen empfahlen *W. Neumann* und seine Mitarbeiter *Stuhl* und *Kirch*[6]),[7]), die Tuberkulintherapie als besonders Erfolg versprechend bei den tuberkulösen Erkrankungen der serösen Häute.

Die Erklärungen für die angeführten klinischen Beobachtungen waren verschieden. *Saathoff* brachte die Wasserverarmung des tuberkulösen Organismus mit Stoffwechselveränderungen auf spezifisch-toxischer Basis (Steigerung der Verbrennungsprozesse) in Zusammenhang und faßte dementsprechend die Wasserretention nach Tuberkulin als das Zeichen einer Entgiftung des Organismus auf. *Kirch* hingegen führte die wechselnden diuretischen Verhältnisse auf Dichtigkeitsveränderungen der als Ultrafilter wirkenden serösen Häute, abhängig von der Tuberkulindosis, zurück.

In jüngster Zeit hat sich *Meyer-Bisch*[8])[9]) eingehender mit dem Wasserhaushalt und der Blutveränderung bei Tuberkulose beschäftigt. *Meyer-Bisch* bestimmte sowohl bei Normalen wie auch bei Tuberkulosen verschiedener Stadien in refraktometrischen Reihenversuchen den Eiweißgehalt des Blutserums, sowie den Hämoglobinwert des Blutes unter gleichzeitiger Feststellung des Körpergewichts und der Tagesurinmenge. Die Untersuchungen wurden bei strengster Bettruhe und gleichmäßiger Beköstigung der Versuchsperson 2mal täglich, morgens direkt nach dem Erwachen und abends vor dem Abendessen, vorgenommen und erstreckten sich über eine Reihe von Tagen. *Meyer-Bisch* fand beim Gesunden abends eine Erhöhung des Serumeiweißspiegels bis zu 0,5% über dem Morgenwert und eine Zunahme des Körpergewichts um 500 bis 1500 g. Die Hämoglobinwerte zeigten keine wesentlichen Schwankungen. Aus dem Verhalten des Serumeiweißspiegels und des Körpergewichts folgerte *Meyer-Bisch*, daß der gesunde Organismus im Laufe des Tages Eiweiß und Wasser retiniert, letzteres vorwiegend im Gewebe. Ein anderes Verhalten zeigte der tuberkulöse Organismus. Bei einer Anzahl von Fällen vorgeschrittener Tuberkulose (2. Stadium) fand sich eine *Umkehrung der Serumeiweißkurve* — d. h. die Morgenwerte waren höher als die Abendwerte —, während die Gewichtskurve sich wie beim Normalen verhielt. *Meyer-Bisch* nahm für diese Fälle eine Störung des normalen Wasseraustausches zwischen Blut und Gewebe an, deren Ursache möglicherweise in einer spezifischen Giftwirkung zu suchen sei. Außer der Umkehrung der Serumeiweißkurve war, übereinstimmend mit den früheren Feststellungen, für die Fälle des 2. Stadiums eine Bluteindickung mit Erhöhung des Serumeiweißspiegels charakteristisch, und auch diese Veränderung faßte *Meyer-Bisch* als die Folgeerscheinung einer spezifischen Schädigung des Wasserhaushaltes durch das tuberkulöse Gift auf. Von dieser Annahme ausgehend beobachtete er das Verhalten des Wasserstoffwechsels nach Tuberkulininjektion. Der gesunde Organismus wurde dadurch in keiner Weise beeinflußt; bei Tuberkulose hingegen ließen sich folgende Beobachtungen machen:

1. Eine vorher normale Serumeiweißkurve kann durch eine Tuberkulininjektion vorübergehend umgekehrt und somit in einen derartigen Typ umgewandelt werden, wie er bei schweren Fällen dauernd und spontan zu beobachten ist.

2. Die Zusammensetzung des Blutes kann in zweifacher Weise verändert werden:

a) es kommt nach der Tuberkulininjektion zu einer Bluteindickung und Gewichtsabnahme: „negative Wasserreaktion". Auch in diesen Fällen bewirkt das Tuberkulin eine Veränderung im Wasserhaushalt der Tuberkulose, wie sie spontan bei vorgeschrittenen Fällen vorkommt.

Eine schon vorher bestehende Einwirkung kann durch die Tuberkulininjektion noch zunehmen.

b) Es kommt nach der Tuberkulininjektion zu einer Blutverdünnung und Gewichtszunahme: „positive Wasserreaktion".

Abgesehen von den speziellen Untersuchungen der Serumeiweißverhältnisse, befindet sich *Meyer-Bisch* somit zum großen Teil in Übereinstimmung mit *Saathoff.* In weiteren Untersuchungen stellte er fest, daß auch andere Körper, z. B. das Arsen und einige kristalloide Substanzen, in gleicher Weise wie das Tuberkulin den Wasserhaushalt beeinflussen, wobei jedoch dem Tuberkulin eine Sonderstellung zukommt, da es nur beim Tuberkulösen wirksam ist, die anderen Substanzen dagegen sowohl beim Gesunden wie beim Tuberkulösen. *Meyer-Bisch* mißt seinen Beobachtungen insofern eine praktische Bedeutung bei, als nach seiner Erfahrung die positive Wasserreaktion im Sinne einer günstigen Voraussage und Eignung zur Tuberkulinbehandlung zu bewerten ist, die negative Wasserreaktion dagegen eine ungünstige Prognose bedeutet und eine Tuberkulinbehandlung kontraindiziert.

Die Beobachtungen und Folgerungen *Meyer-Bischs* blieben nicht unwidersprochen.

*Frisch*[10]) bringt die Störungen des Wasserhaushalts bei Tuberkulose, die sich nach seinen Untersuchungen vorwiegend in einer Herabsetzung des Wasserausscheidungsvermögens geltend machen, mit kolloidchemischen Änderungen der Blutzusammensetzung in Zusammenhang: mit der Schwere der Erkrankung parallel geht eine Vermehrung der niedrig-dispersen Eiweißkolloide (Globulin, Fibrinogen) im Blut und somit auch eine Erhöhung des Quellungsdrucks und Wasserbindungsvermögens des Plasmas; demzufolge muß es zu einer Abnahme der Wasserausscheidung kommen. Im Sinne dieser Auffassung müßten der nach Tuberkulininjektion beobachteten Polyurie eher reparative Eigenschaften zugeschrieben werden, da sie der Ausdruck einer Herabsetzung des Wasserbindungsvermögens und einer Dispersitätserhöhung des Plasmas sei.

*Seuffer*[11]) konnte die Angaben *Meyer-Bischs* zwar bestätigen, fand aber die gleichen Gewichts- und Serumverhältnisse und eine entsprechende Beeinflußbarkeit auch bei Erkrankungen nichttuberkulöser Art. *Seuffer* lehnt es sowohl aus diesem Grunde wie auch mit Rücksicht auf die komplizierten und z. T. ungeklärten Stoffwechselvorgänge ab, aus den Verhältnissen des Wasserhaushalts bei der Tuberkulose prognostische Schlüsse zu ziehen.

*Brieger*[12]) weist mit Rücksicht darauf, daß *Meyer-Bisch* schon geringe Schwankungen des Serumeiweißspiegels bedeutsam ver-

wertet hat, auf die Fehlerquellen hin, die im Bereich der Methodik liegen; abgesehen von physiko-chemischen Zustandsänderungen des Serums Tuberkulöser seien vor allem hämostatische Momente zu berücksichtigen, wie veränderte Blutverteilung, Stauung, Vasomotoreneinflüsse usw. Ferner sei mit der Möglichkeit einer selbständigen Hyperalbuminose zu rechnen, so daß sich eine Konzentrationsveränderung des Serumeiweißes nicht ohne weiteres mit Konzentrationsveränderungen der Blutflüssigkeit identifizieren lasse. Die Untersuchungsergebnisse *Briegers* stimmen mit den Angaben *Meyer-Bischs* größtenteils nicht überein. *Brieger* stellte vielmehr fest, daß „die einzige Gesetzmäßigkeit der Serumeiweißkurve beim Gesunden und noch mehr beim Tuberkulösen ihre Unregelmäßigkeit ist". Auch vermißte *Brieger* nach Tuberkulininjektion die charakteristische Umprägung der Serumeiweißkurve, sowie die Erscheinungen der positiven und negativen Wasserreaktion. *Brieger* mißt daher den diesbezüglichen Angaben *Meyer-Bischs* keine praktische Bedeutung bei. *Pockels*[13]) endlich, der die Angaben *Meyer-Bischs* an Kindern nachprüfte, stellte, ähnlich wie *Seuffer* und z. T. ja auch *Meyer-Bisch* selbst, fest, daß die Beeinflussung des Wasserhaushalts nicht auf einer spezifischen Eigenschaft des Tuberkulins beruhe, sondern daß die gleichen Veränderungen auch durch andere Substanzen, und zwar verschiedenartigste Eiweißkörper, wie Hammel- und Pferdeserum, Jatren, Aolan u. a., hervorgerufen werden können; auch die Art der Applikation sei ohne Bedeutung. So fand *Pockels* noch eine deutliche Wirkung im Sinne der Umkehrung der Eiweißkurve nach peroraler Verabreichung (1—3 Tropfen) von *Deycke-Much*schen Partigenen in der Verdünnung 1 : 100 Millionen (M.-Tb.-R.), ja sogar 1 : 100 000 Millionen.

Bei den widersprechenden Resultaten, welche die vorstehend berichteten Arbeiten ergeben haben, war eine weitere Nachprüfung der *Meyer-Bisch*schen Angaben dringend geboten, denn seine Feststellungen sind nicht bloß von theoretischem Interesse, sondern, wenn sie sich bestätigen, auch für die klinische Beurteilung des Einzelfalles bedeutungsvoll und praktisch verwertbar.

Ich habe das Verhalten des Serumeiweißspiegels und des Körpergewichts an einer Anzahl von Patienten unserer Abteilung beobachtet. Der Gang der Untersuchung war folgender:

1. Die Versuchsperson wurde, entsprechend der Forderung von *Meyer-Bisch*, schon mehrere Tage vor Beginn der eigentlichen Untersuchung streng zu Bett gehalten und erhielt eine gleichmäßige Kost (Brei-Gemüsediät).

2. An den 4 (bzw. 3 und 5) Hauptversuchstagen wurden 2 mal täglich, morgens 8 Uhr nüchtern und nachmittags 5 Uhr vor dem Abendessen,

aus der leicht gestauten Cubitalvene einige ccm Blut entnommen und in der unten angegebenen Weise auf ihren Eiweißgehalt untersucht. Von den 23 untersuchten Patienten waren 16 nicht tuberkulosekrank — meistens handelte es sich um nichtfieberhafte geringfügige Erkrankungen (Neurasthenie, Bronchitis, Senectus, kompensierte Herzfehler u. dgl.) oder um gesunde Personen nach überstandener Rekonvaleszenz —, die übrigen 7 Fälle waren Lungentuberkulosen des 2. und 3. Stadiums. Um die Beeinflussung der Serumeiweißverhältnisse durch das Tuberkulin festzustellen, injizierte ich bei 5 Tuberkulösen zu verschiedenen Zeiten subcutan Alttuberkulin bzw. Bacillenemulsion in einer Dosis, die gerade eine deutliche aber nicht zu heftige Reaktion hervorrief. Die von *Meyer-Bisch* injizierte Dosis von $^1/_2$ bis 1 mg wäre in mehreren unserer Fälle viel zu hoch gewesen.

3. In einigen Fällen wurde das Körpergewicht morgens 8 Uhr und nachmittags 5 Uhr unmittelbar vor den Blutentnahmen festgestellt; ferner wurde die von 8 Uhr morgens bis 5 Uhr nachmittags zugeführte Nahrungsmenge und die in der gleichen Zeit ausgeschiedene Stuhl- und Urinmenge gewichtsmäßig festgestellt und die sich daraus ergebende Bilanz mit der Körpergewichtsbilanz in Vergleich gebracht.

4. Zur Methodik der Serumeiweißbestimmung ist zu bemerken, daß ich anfangs wie *Meyer-Bisch* und andere Untersucher das *Pulfrich*sche Eintauchrefraktometer benutzte, mit dem man unter Einschaltung eines Hilfsprismas in das optische System kleinste Serummengen in kurzer Zeit untersuchen kann und das daher für Reihenuntersuchungen besonders geeignet erscheint. Hierbei ergaben sich nun insofern Schwierigkeiten, als es mir sehr häufig auch bei genauester Beobachtung der technischen Vorschriften nicht gelang, eine genügend scharfe Begrenzungslinie im Gesichtsfeld zu erzielen, so daß eine wirklich exakte Ablesung oftmals nicht vorgenommen werden konnte*). Dieser Umstand war um so störender, als es bei den Untersuchungen ja gerade auf die Feststellung geringer Differenzen ankam. Hinzu kommt noch, daß sich bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen ein Quetschen und Pressen oftmals nicht vermeiden läßt, so daß also in solchen Fällen wegen der daraus resultierenden Blutverdünnung schon von vornherein mit der Möglichkeit einer fehlerhaften Blutzusammensetzung gerechnet werden muß. Ich entschloß mich daher, den Eiweißgehalt des Serums aus seinem Stickstoffwert zu berechnen und den letzteren chemisch, mittels des *Kjeldahl*schen Verfahrens festzustellen: 0,5 bis 0,75 ccm Serum wurden, nach dieser

*) Auch eine persönliche Informierung bei den Zeiss-Werken in Jena brachte keine befriedigende Lösung in dieser bedeutungsvollen Frage.

Methode in Doppelbestimmungen verarbeitet und aus der gefundenen Stickstoffmenge der Eiweißwert durch Multiplikation mit 6,25 errechnet. Die durch die kurze Venenstauung bedingte Erhöhung des Serumeiweißwertes macht nach *Nägeli*[14]) bis zu 0,4% aus, stellt also nur eine geringe Fehlerquelle dar, die außerdem konstant ist.

*Beurteilung der Untersuchungsergebnisse.*

1. *Das Körpergewicht* wies in den daraufhin untersuchten Fällen (Nr. 1—5, 20 und 21) die von *Meyer-Bisch* und anderen beobachtete charakteristische Tagesschwankung auf: stets war das Abendgewicht höher als das Morgengewicht. Die Differenz betrug durchschnittlich 0,5 bis 1 kg. Es ist allerdings fraglich, ob man aus dieser Beobachtung unbedingt auf eine Wasserretention im Laufe des Tages schließen muß. Der Gedanke liegt nahe, die abendliche Gewichtserhöhung mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang zu bringen. Ein Vergleich der Stoffwechselbilanz (Zufuhr an Nahrung und Ausscheidung an Exkrementen) mit der Körpergewichtsbilanz erklärt die Gewichtszunahme im Laufe des Tages ohne weiteres. Bleibt die Versuchsperson von 8 Uhr

**Untersuchungsergebnisse.**

*A. Nichttuberkulose* (16 Fälle).

| Nr. | Name | Krankheit | Datum | Serumeiweiß °/₀ | | Körpergewicht kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | morg. 8 Uhr | nachm. 5 Uhr | morg. 8 Uhr | nachm. 5 Uhr |
| | | | 1925 | | | | |
| 1 | Schmincke | Mitralstenose | 4. VI. | 7,44 | 7,70 | 48,1 | 49,1 |
| | | (kompensiert) | 5. VI. | 8,89 | 7,81 | 48,5 | 49,0 |
| | | | 6. VI. | 9,08 | 7,79 | 48,5 | 49,2 |
| 2 | Klöckner | Essent. Hypertonie | 10. VI. | 6,34 | 6,30 | 61,6 | 62,2 |
| | | | 11. VI. | 6,52 | 6,52 | 61,6 | 62,2 |
| | | | 12. VI. | 6,29 | 6,99 | 61,7 | 62,5 |
| | | | 13. VI. | 6,69 | 6,47 | 61,7 | 62,5 |
| 3 | Gent | Psychose | 17. VI. | 7,52 | 7,00 | 60,4 | 60,6 |
| | | | 18. VI. | 7,23 | 7,25 | 59,1 | 60,2 |
| | | | 19. VI. | 7,42 | 6,78 | 59,7 | 60,2 |
| 4 | Prumbs | Abgel. Ikterus | 31. VIII. | 7,3 | 6,9 | 61,5 | 62,4 |
| | | | 1. IX. | 8,5 | 6,6 | 61,6 | 62,0 |
| | | | 3. IX. | 6,8 | 7,2 | 60,2 | 60,8 |
| 5 | Wendt | Abgel. Grippe | 7. IX. | 7,51 | 7,71 | 46,0 | 46,7 |
| | | | 8. IX. | 7,63 | 7,28 | 46,4 | 47,5 |
| | | | 10. IX. | 7,43 | 7,29 | 46,7 | 47,4 |
| | | | 11. IX. | 7,66 | 7,88 | 47,0 | 47,1 |

| Nr. | Name | Krankheit | Datum | Serumeiweiß % | | Körpergewicht kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | morg. 8 Uhr | nachm. 5 Uhr | morg. 8 Uhr | nachm. 5 Uhr |
| | | | 1925 | | | | |
| 6 | Löler | Apoplexie (Lues?) | 22. IX. | 7,2 | 7,1 | — | — |
| | | | 23. IX. | 6,7 | 6,8 | — | — |
| | | | 24. IX. | 6,3 | 7,1 | — | — |
| | | | 25. IX. | 7,0 | 7,2 | — | — |
| 7 | Borkowski | Senectus | 29. IX. | 6,16 | 6,13 | — | — |
| | | | 30. IX. | 6,43 | 6,03 | — | — |
| | | | 1. X. | 6,50 | 6,32 | — | — |
| 8 | Scheil | Senectus | 29. IX. | 6,32 | 5,90 | — | — |
| | | | 30. IX. | 6,18 | 6,30 | — | — |
| | | | 1. X. | 6,24 | 6,32 | — | — |
| | | | 2. X. | 6,01 | 6,32 | — | — |
| 9 | Krawcsik | Paranoia | 29. IX. | 6,53 | 6,53 | — | — |
| | | | 30. IX. | 6,44 | 6,62 | — | — |
| | | | 1. X. | 6,97 | 7,66 | — | — |
| 10 | Bogdan | Essent. Hypertonie | 5. X. | 7,23 | 6,97 | — | — |
| | | | 6. X. | 6,77 | 6,91 | — | — |
| | | | 7. X. | 6,65 | 6,86 | — | — |
| 11 | Nöhring | Akute Bronchitis | 12. X. | 7,05 | 7,13 | — | — |
| | | | 13. X. | 6,70 | 6,88 | — | — |
| | | | 14. X. | 6,95 | 6,95 | — | — |
| | | | 15. X. | 7,02 | 6,73 | — | — |
| 12 | Janter | Abgel. Grippe | 12. X. | 7,35 | 6,73 | — | — |
| | | | 13. X. | 6,56 | 6,60 | — | — |
| | | | 14. X. | 7,65 | 6,83 | — | — |
| | | | 15. X. | 6,91 | 6,62 | — | — |
| 13 | Liebe | Chron. Bronchitis | 31. X. | 7,20 | 6,56 | — | — |
| | | | 1. XI. | 6,43 | 6,35 | — | — |
| | | | 2. XI. | 6,67 | 6,27 | — | — |
| | | | 3. XI. | 6,85 | 6,35 | — | — |
| 14 | Dreißbach | Depression | 2. XI. | 7,88 | 7,40 | — | — |
| | | | 3. XI. | 7,32 | 6,96 | — | — |
| | | | 4. XI. | 7,48 | 7,70 | — | — |
| 15 | Schmidt | Meningitis (serosa? Tbc.?) | 12. X. | 7,40 | 6,65 | — | — |
| | | | 13. X. | 7,05 | 6,53 | — | — |
| | | | 14. X. | 7,00 | 7,05 | — | — |
| | | | 15. X. | 6,91 | 6,85 | — | — |
| | | | 1926 | | | | |
| 16 | Zeidler | Beobachtung auf Tbc. (kein organ. Befund) | 12. II. | 7,47 | 7,30 | — | — |
| | | | 13. II. | 7,65 | 7,56*) | — | — |
| | | | 14. II. | 7,70 | 7,56**) | — | — |
| | | | 15. II. | 7,12 | 6,77 | — | — |

*) 13. II. abends 3 Tr. Partigene (M. Tb R) 1 : 10000000.
**) 15. II. abends 3 Tr. Partigene 1 : 1000000.

*B. Offene Tuberkulose II—III* (7 Fälle).

| Nr. | Name | Krankheit | Datum | Serum-eiweiß % | | Körper-gewicht kg | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | morg. 8 Uhr | nachm. 5 Uhr | morg. 8 Uhr | nachm. 5 Uhr | |
| | | | 1925 | | | | | |
| 17 | Gerbig | Beiderseits. Vor- | 27. X. | 7,02 | 7,00 | — | — | |
| | | wiegend produk- | 28. X. | 6,88 | 6,60 | — | — | |
| | | tiv. Stationär | 29. X. | 6,95 | 7,00 | — | — | |
| 18 | Erdmann | Beiderseits, vor- | 14. XI. | 6,79 | 6,97 | — | — | |
| | | wiegend exsuda- | 15. XI. | 6,85 | 6,83 | — | — | |
| | | tiv, progressiv. | 17. XI. | 6,70 | 6,70 | — | — | |
| | | Rote Blutkörper- | 18. XI. | 6,48 | 6,27 | — | — | |
| | | chen 3,8 Mill. | | | | | | |
| | | Hgb. 60 % (Sahli) | | | | | | |
| | | Trockenrückst. | | | | | | |
| | | 16,3 % | | | | | | |
| 19 | Narzissow | Beiderseits, | 14. XI. | 6,91 | 7,49 | — | — | 17. XI. vorm. 1 m |
| | † | Mischform. Pro- | 15. XI. | 7,15 | 7,61 | — | — | B. E. Am 18. mi |
| | | gress. R. Bl. 7,3 | 16. XI. | 7,50 | 7,58 | — | — | aber einwandfrei |
| | | Million. | 17. XI. | 7,47 | 7,55 | — | — | Reaktion, 10 Ta |
| | | Hgb. 105 % | 18. XI. | 7,58 | 6,83 | — | — | dauernd, am 6. Ta |
| | | Tr. R. 19,2 % | | | | | | Temp. 38,9° (sons |
| | | | | | | | | Temp. um 37°) |
| 20 | Jahnke | Beiderseits. Vor- | 27. XI. | 7,71 | 6,95 | — | — | 30. XI. 0,1 mg A. |
| | † | wiegend exsuda- | 28. XI. | 7,35 | 7,35 | 41,6 | 42,2 | keine einwandfrei |
| | | tiv. Progreß. | 29. XI. | 7,26 | 7,23 | 41,5 | 41,6 | Reaktion. 1. XI |
| | | R. Bl. 6,1 Mill. | 30. XI. | 7,79 | 7,22 | 41,1 | 41,7 | 0,3 mg A. T. schwac |
| | | Hgb. 80 % | 2. XII. | 6,85 | 7,27 | 41,2 | 41,8 | Reakt.: Temp. 38, |
| | | Tr.-R. 18,8 % | | | | | | (sonst zw. 37° u. 3 |
| | | (Nieren-Tbc.) | | | | | | |
| 21 | Hlawatschek | Beiderseits. Vor- | 16. XII. | 6,79 | 6,35 | 65,3 | 65,0 | 17. XII. abends 1,5 |
| | | wiegend produk- | 17. XII. | 7,48 | 7,25 | 65,2 | 66,5 | A. T. |
| | | tiv. Stationär. | 18. XII. | 7,00 | 7,49 | 65,2 | 66,4 | Am 18. XII. schwac |
| | | R. Bl. 6,5 Mill. | 19. XII. | 7,85 | 7,52 | 65,3 | 66,3 | Reaktion: 37,4° |
| | | Hgb. 91 % | | | | | | |
| | | Tr.-R. 20,7 % | | | | | | |
| | | | 1926 | | | | | |
| 22 | Lemke | Beiderseits | 1. II. | 7,48 | 7,53 | — | — | 2. II. abends 0,08 |
| | | Mischform. | 2. II. | 6,60 | 7,53 | — | — | A. T. Am 3. II. |
| | | Langs. progress. | 3. II. | 7,40 | 7,40 | — | — | morgens Temp. 37, |
| | | | 4. II. | 7,58 | 7,50 | — | — | (sonst normal), da |
| | | | | | | | | zur Norm. |
| 23 | Schneider | Beiderseits. Vor- | 1. III. | 8,44 | 7,49 | — | — | 3. III. abends 0,3 |
| | | wiegend produk- | 2. III. | 8,13 | 8,49 | — | — | A. T. |
| | | tiv-cirrhotisch. | 3. III. | 7,48 | 8,23 | — | — | Deutliche Reaktio |
| | | Stationär. | 4. III. | 7,88 | 7,30 | — | — | |
| | | (Larynx-Tbc.) | | | | | | |

morgens bis 5 Uhr nachmittags nüchtern, so ist auch das Abendgewicht entsprechend niedriger als das Morgengewicht. Zur Erläuterung seien einige Beispiele angeführt:

| Nr. | Krankheit | Datum | Körpergewicht kg | Nahrungsmenge 8—5 Uhr kg | Ausscheidung (Stuhl, Urin) 8—5 Uhr kg | Bilanz Körpergewicht kg | Bilanz Nahrung (Zufuhr, Ausscheidung) kg | Bilanzunterschied (Wasserverlust durch Perspiration und Exspiration) kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Tbc. pulmon. | 1925 17. XII. | morgens 65,2 abends 66,5 | 2,520 | 0,415 | 1,3 | 2,105 | 0,805 |
| | | 18. XII. | morgens 65,2 abends 66,4 | 2,285 | 0,470 | 1,2 | 1,815 | 0,62 |
| | | 19. XII. | morgens 65,3 abends 66,3 | 1,730 | 0,515 | 1,0 | 1,215 | 0,215 |
| 2 | Rekonval. nach Pneumonie | 1926 27. V. | morgens 63,2 abends 64,8 | 2,335 | 0,400 | 1,6 | 1,935 | 0,335 |
| | | 28. V. | morgens 64,0 abends 65,0 | 2,070 | 0,460 | 1,0 | 1,61 | 0,61 |
| | | 1926 29. V. | morgens (nücht. 63,2) (nach dem Essen) 64,4 abends 63,8 | — | 0,460 | −0,6 | −0,460 | 0,140 |
| 3 | Rekonval. nach Cholecystitis | 27. V. | morgens 83,3 abends 84,9 | 3,050 | 0,765 | 1,6 | 2,285 | 0,685 |
| | | 28. V. | morgens 82,9 abends 83,6 | 2,320 | 0,745 | 0,7 | 1,575 | 0,875 |
| | | 29. V. | morgens (nücht. 83,7) (nach dem Essen) 84,5 abends 82,7 | — | 0,310 | −1,8 | −0,31 | 1,49 |

Aus diesen Zahlen geht einwandfrei hervor, daß die Annahme *Meyer-Bischs* von der Wasserretention im Laufe des Tages nicht richtig sein kann. In der Mehrzahl meiner Fälle war sogar die Körpergewichtszunahme geringer als nach der Nahrungszufuhr (unter Abzug der Ausscheidung) zu erwarten war. Diese Tatsache läßt sich damit erklären, daß eine bestimmte Wassermenge durch die Haut und die

Exspirationsluft ausgeschieden wird. Der erstere Anteil kann in meinen Fällen keine wesentliche Rolle spielen, da bei diesen Patienten keine größeren Schweiße auftraten. Dagegen kann die durch die Exspirationsluft ausgeschiedene Wassermenge besonders bei einer Erkrankung der Lunge, wegen der damit verbundenen Steigerung der Oxydationsprozesse, recht beträchtlich sein, worauf auch schon *Frisch* hingewiesen hat.

2. Schwieriger ist die Beurteilung der *Serumeiweißverhältnisse*. Zwar befanden sich unter den 16 nichttuberkulösen Patienten nur 3 (Nr. 7, 13 und 16), die niemals die von *Meyer-Bisch* beobachtete abendliche Erhöhung der Eiweißwerte aufwiesen, jedoch zeigten auch die übrigen 13 Fälle keineswegs ständig ein charakteristisches Verhalten im Sinne dieser Angaben; mehrfach waren auch die Differenzen zu gering, um entscheidende Folgerungen daraus zu ziehen (Fälle 3, 12 und 15).

Noch schwerer zu deuten und in ein Schema zu bringen sind die Untersuchungsergebnisse bei den Tuberkulösen. So zeigten die klinisch ganz verschiedenartigen Fälle 19 und 22 bezüglich ihrer Serumwerte gemeinsam ein Verhalten, wie es nach *Meyer-Bisch* eigentlich für Nichttuberkulöse charakteristisch sein sollte, nämlich ständig eine Erhöhung der Abendwerte bis über 0,5%, während die ebenfalls anders gearteten Fälle 20 und 21 abends eine Erniedrigung des Serumeiweißspiegels aufwiesen. Die übrigen 3 Fälle verhielten sich ganz uncharakteristisch, indem sich sowohl bei den stationären Formen (17, 23) wie auch bei Progredienz (Fall 18) abends gelegentlich, aber nicht ständig eine Erniedrigung der Serumeiweißwerte feststellen ließ.

Die Einwirkung des Tuberkulins äußerte sich in der Weise, daß bei 3 klinisch verschiedenartigen Fällen (19, 22, 23) auf der Höhe der Reaktion oder kurz danach eine Umkehrung der Eiweißkurve im Sinne einer Erniedrigung der Abendwerte eintrat, während bei Fall 20 (progressiv-kachektisch) und 21 (stationär) eine Umkehrung im Sinne einer Erhöhung des Abendwertes nachweisbar war. Also auch die Einwirkung des Tuberkulins auf die Serumeiweißkurve ist verschiedenartig und es lassen sich keine prognostischen Schlüsse daraus ziehen. Ich muß somit den Angaben von *Brieger* in allen Punkten beipflichten.

### *Zusammenfassung.*

Die Angaben *Meyer-Bischs* über eine für Nichttuberkulöse und Tuberkulöse charakteristische Körpergewichts- und Serumeiweißkurve können in den wesentlichsten Punkten nicht bestätigt werden. Weder findet sich mit verwertbarer Regelmäßigkeit bei Nichttuberkulösen

eine abendliche Erhöhung, bei Tuberkulösen eine abendliche Erniedrigung der Serumeiweißwerte gegenüber den Morgenwerten, noch können hinsichtlich der Beeinflussung der Serumeiweißkurve Tuberkulöser durch das Tuberkulin gesetzmäßige Verhältnisse festgestellt werden. — Die abendliche Erhöhung des Körpergewichts ist allein durch die Nahrungsaufnahme erklärt, ohne daß damit die Annahme einer Wasserretention erwiesen ist. — Prognostische und für die Klinik verwertbare Schlüsse sind aus diesen Untersuchungen nicht zu ziehen.

---

## Literatur.

[1]) *Grawitz*, Zeitschr. f. klin. Med. **21**. — [2]) *Grawitz*, Klin. Pathologie des Blutes 1911. — [3]) *Michels*, Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforsch. **23**, Heft 6. — [4]) *Saathkoff*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40. — [5]) *Reichmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**. 1918. — [6]) *Kirch*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 6. — [7]) *Kirch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47**. — [8]) *Meyer-Bisch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**. 1920. — [9]) *Meyer-Bisch*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 38. — [10]) *Frisch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **56**, Heft 1. — [11]) *Seuffer*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **55**, Heft 1. — [12]) *Brieger*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 25. — [13]) *Pockels*. Zeitschr. f. klin. Med. **100** u. **101**. — [14]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Springer 1924, S. 48.

# Die Schriftprobenmethode.

## Eine Probe zur raschen Ermittelung der osmotischen Erythrocytenresistenz.

Von

**Dr. Erwin Cohnreich**, Lichterfelde.

Mit 1 Textabbildung.

*(Eingegangen am 29. Juni 1926.)*

1901 wurde von *Janowsky* und *Lang* eine Methode zur raschen Ermittelung der osmotischen Erythrocyten-Resistenz veröffentlicht, die in der Literatur keine Beachtung gefunden hat. Da die bisher geübten Resistenzuntersuchungen aber an der Kompliziertheit der Methodik litten und auch meistens an ihr scheiterten, griff ich auf diese Methode, die sog. ,,Schriftproben-Methode" zurück und modifizierte sie zu einem handlichen Instrument, das es ermöglicht, in wenigen Minuten eine klinisch hinreichend genaue Resistenzprüfung der Erythrocyten gegenüber hypotonischen Salzlösungen auszuführen.

Während die bisher am meisten geübten Methoden nur die Grenzwerte (Minimum- oder Maximumresistenz) oder eine derselben festlegten, bestimmt nun die Schriftproben-Methode die Resistenz der *Hauptmasse* der Erythrocyten in einer bestimmten Blutmenge. Diesen Wert nannte ich die ,,Plurimumresistenz". Es steht zu erwarten, daß sich allmählich die Einsicht Geltung verschafft, der Bestimmung der Minimum- und Maximumresistenz keinen großen Wert mehr zuzumessen. Es finden sich in jeder Blutprobe einige rote Zellen, die ihren Farbstoff besonders leicht abgeben und einige andere, die ihn besonders zähe festhalten. Die Bestimmung dieser beiden Grenzgruppen läßt aber keineswegs einen Schluß auf die Resistenz des zu untersuchenden Blutes zu, sondern nur auf einen verschwindend kleinen Teil desselben.

Über meine klinischen Resistenzbeobachtungen mit der Schriftprobenmethode besonders diejenigen carcinomdiagnostischer Art berichte ich gleichzeitig in der Klinischen Wochenschrift.

### *Beschreibung der Methode.*

Frisch entnommenes Blut ist deckfarben und daher undurchsichtig. Mischt man es mit einer hypotonischen Kochsalzlösung, so hellt es sich in kurzer Zeit zur völligen Durchsichtigkeit auf. Kleinste Druck-

schrift kann dann durch das Blutkochsalzgemisch hindurch gelesen werden.

Dieser Vorgang hängt in erster Linie von der osmotischen Resistenz der Erythrocyten ab. Das *Prinzip* der Schriftprobenmethode ist nun, zu ermitteln, bei welchem Konzentrationsgrad der zugesetzten hypotonischen Kochsalzlösung die Lichttransparenz des zu untersuchenden Blutes auftritt.

Die die Methode *beeinflussenden Faktoren* sind:

1. das subjektive Moment und die Beleuchtungsverhältnisse,
2. die Menge des Blutes, bzw. die Zahl der Erythrocyten,
3. die Einwirkungsdauer der hypotonischen Lösung.

Die *Apparatur*, wie ich sie jetzt verwende[1]), besteht in der Hauptsache aus 2 an ein Stativ montierten gleichgebauten Büretten $B$ von je 10 ccm Inhalt, die so graduiert sind, daß 1 ccm 20 Teilstriche besitzt. Der Abstand zwischen je 2 Teilstrichen ist so groß gehalten, daß der Inhalt bis zu $^1/_{40}$ ccm bequem abgemessen werden kann.

An jede Bürette ist ein kommunizierendes Einfüllrohr angeschmolzen, welches oben in den Einfülltrichter $T$ ausläuft und unten mit dem Glashahn $H$ geschlossen werden kann.

Das untere Ende der Bürette ist mittels eines Gummischlauches mit einem capillar ausgezogenen Ausflußröhrchen $K$ verbunden. Öffnung und Schließung der Bürette erfolgt mit dem Glashahn $h$, während eine verstellbare Klemmschraube am Gummischlauch dazu dient, das Ausflußvolumen, bzw. die Ausflußgeschwindigkeit zu regulieren. Beim Einfüllen der Kochsalzlösung in den Einfülltrichter $T$ ist Hahn $H$ geschlossen. Nun schließt man Hahn $h$ und öffnet Hahn $H$, so daß die Flüssigkeit in der Bürette $B$ hochsteigen kann. Da sie zuerst Luftblasen vor sich herschiebt, ist Hahn $H$ rechtzeitig zu schließen und durch den geöffneten Hahn $h$ dem Luftblasen-Flüssigkeitsgemenge in ein bereitgestelltes Glasschälchen Abfluß zu verschaffen. Dann ist erneut $h$ zu schließen und $H$ zu öffnen, bis die Flüssigkeitssäule eine kontinuierliche, nicht von Luftblasen unterbrochene ist und mit ihrem unteren Meniscus die Marke Null der graduierten Bürette erreicht.

Sodann stülpt man über den Einfülltrichter $T$ irgendein Becherglas zum Schutze vor Verstaubung und Verdunstung. Werden größere Untersuchungsreihen ausgeführt, so ist rechtzeitig $T$ nachzufüllen, damit nicht erneut Luftblasen in das System eindringen. Bei Untersuchungspausen, besonders über Nacht, läßt man die Lösungen abfließen, weil sonst das Kochsalz auskrystallisiert und die Krystalle

---

[1]) Die Apparatur ist komplett bei *Paul Altmann*, Berlin NW 6, Luisenstr. 47 zu beziehen.

manchmal unbeachtet bleiben oder schwer aus dem System zu entfernen sind.

Als Mischgefässe $M$ benützt man prismatische Gläschen mit streng planparallelen Seitenwänden, mit konstanter Glasdicke von 1,8 mm, 1 qcm Basis, 3 cm Kantenlänge. Der Apparatur sind 3 Mischgefäße beigegeben. Ihre Reinigung erfolgt durch Spülen in kaltem Wasser. Sind sie trübe geworden, so müssen sie mit Alkohol oder Ammoniak gereinigt werden.

Die Schriftprobe (*Nieden* 1 nach den Sehschärfetabellen oder auch ein kleingedruckter Zeitungstext) ist in der Höhe der Ausflußcapillare $K_2$ am Stativ befestigt, und zwar drehbar wie um eine Türangel, so daß sie beiseite genommen werden kann, wenn sie dem Untersucher gerade im Weg sein sollte.

Zwischen dem Fuß des Statives und den Ausflußcapillaren habe ich ein Untersuchungstischchen $U$ eingeschaltet, welches ebenso wie der die Büretten tragende Querarm am Stativ nach oben und unten verschoben werden kann. Dadurch wird es dem Untersucher ermöglicht, bequem auf seine Augenhöhe einzustellen.

Die *Lichtquelle* soll eine möglichst konstante sein und sich im Rücken des Untersuchers befinden. Das Tageslicht durch künstliches Licht zu ersetzen, ist aber nicht erforderlich. Wo es nicht möglich ist, den Patienten ins Laboratorium zu bringen, kann die Apparatur auf einem Rolltischchen ans Krankenbett geschoben werden, jedoch so, daß der Untersucher mit dem Rücken gegen das Fenster Aufstellung nimmt.

Abb. 1.

Die *Blutentnahme* erfolgt nach Einstich mittels einer Nadel, eines Schneppers oder einer Impflanzette in die Fingerbeere oder, wenn diese zu schwielig ist, ins Ohrläppchen des Patienten. Das Einstichinstrument wird vorher ausgeglüht, das Einstichgebiet aber nicht desinfiziert, da Seife, Äther, Alkohol die Resistenz der Erythrocyten beeinflussen.

(Nach der Blutentnahme läßt man einen Alkoholtupfer aufdrücken.) Den ersten Tropfen Blut, der durch Staub und Epidermisschuppen verunreinigt ist, wischt man mit einem trockenen Wattebausch ab und entnimmt den zweiten. Diese Entnahme erfolgt mittels einer kleinen, mit einem Handgriff versehenen Entnahmecapillare (5,5 cmm fassend), wie sie auch dem *Fleischl*schen Hämometer beigegeben ist. Diese Capillare ermöglicht es in fast vollkommener Weise von den zahlreichen Zufälligkeiten, die sonst die Größe eines Tropfens beeinflussen, unabhängig zu bleiben. Wenn die Entnahmecapillare durch Gerinnsel verstopft ist, reinige man sie durch Schütteln in Ammoniak, nicht aber als Regel, da Ammoniak die Resistenz beeinflußt.

*Gang einer Untersuchung*: Bürette $B_1$ ist mit 0,4 proz., Bürette $B_2$ mit 0,2 proz. Kochsalzlösung gefüllt worden. (Die Lösungen müssen exakt hergestellt sein. Am besten bereitet man sich je 1000 ccm der Lösungen.) In ein Mischgefäß $M$ läßt man nun aus Bürette $B_1$ 0,5 ccm der 0,4 proz. Kochsalzlösung fließen, entnimmt in der oben beschriebenen Weise einen Tropfen des zu untersuchenden Blutes und schüttelt die mit Blut vollgesogene Entnahmecapillare im Mischgefäß aus. Dann reinigt man sie schnell durch mehrmaliges Schwenken in einer Schale kalten Wassers und durch Absaugen auf Zellstoffwatte.

Ein größerer Zeitraum als zu dieser schnellen Reinigung der Entnahmecapillare genügt, soll nicht zwischen Entnahme und Untersuchung verstreichen.

Das Mischgefäß mit dem Blut-Kochsalzgemenge wird nun mit der linken Hand hart an die Schriftprobe gebracht, der Glashahn $h_2$ geöffnet und während des langsamen, tropfenweisen Zuströmens der 0,2%igen Kochsalzlösung das Gemenge mit der Ausflußcapillare $K_2$ umgerührt. Die Ausflußgeschwindigkeit sei mittels der Klemmschraube so reguliert, daß in der Minute 15—20 Tropfen passieren.

Der Glashahn $h_2$ wird sofort geschlossen, wenn die Schriftprobe durch das 1 cm dicke Gemenge hindurch leserlich *zu werden beginnt*. Der durch Capillarattraktion nach Schluß des Glashahns noch zuströmende Tropfen hellt das Gemenge bis zur völligen Lesbarkeit der Schrift auf. Diese Aufhellung des Blut-Kochsalzgemenges von völliger Undurchsichtigkeit bis zur Lesbarkeit der Schriftprobe erfolgt prompt nach Zuströmen eines oder zweier bestimmter Tropfen, so daß die Möglichkeit eines Fehlers bei einiger Übung eine relativ sehr geringe ist.

Die Aufhellung des Gemenges bis zur Durchsichtigkeit erfolgt nun genau dann, wenn die meisten Erythrocyten ihren Farbstoff an das hypotonische Lösungsmittel abgegeben haben. Berechnen wir uns, bei welcher Kochsalzkonzentration dies geschehen ist, so haben wir den Grad für die osmotische Plurimumresistenz des untersuchten Blutes.

*Die Berechnung des Resistenzgrades* geschieht in einfacher Weise nach folgendem Beispiel:

Zu einem Blut-Kochsalzgemenge (0,5 ccm der 0,4 proz. Kochsalzlösung + 5,5 cmm Blut) seien bis zum Augenblick der Aufhellung $^4/_{20}$ (= 0,2) ccm der 0,2 proz. Kochsalzlösung, also 4 Teilstriche aus $B_2$ zugeströmt. Die hypotonische Salzlösung besteht somit in diesem Angenblick aus

| | | |
|---|---|---|
| 0,5 ccm einer 0,4 proz. NaCl-Lösung | mit | 0,002 g NaCl |
| +0,2 ccm einer 0,2 proz. „ | „ | 0,0004 g NaCl |
| = 0,7 ccm einer Kochsalzlösung | „ | 0,0024 g NaCl |

Ihre Konzentration in Prozenten ausgedrückt ist also

$$\frac{0,002 — 0,0004}{0,5 — 0,2} \cdot 100 = 0,3428$$

d. h. die Plurimumresistenz des untersuchten Blutes beträgt 0,343.

Um nun dem Untersucher die jedesmalige Berechnung des Kochsalz-Prozentgehaltes zu ersparen, habe ich neben meinem Apparat eine Tabelle angebracht, die den Resistenzgrad des untersuchten Blutes sofort abzulesen ermöglicht, indem sie angibt, wieviel g NaCl 100 ccm der hypotonischen Lösung enthalten, wenn aus $B_2$ soundso viele Zwanzigstel ccm = Teilstriche zugeströmt sind. Wir haben uns daran gewöhnt, den Resistenzgrad aus Gründen der Einfachheit nur durch die Zahl dieser Teilstriche auszudrücken.

Die Werte der Tabelle wurden nach der Gleichung

$$\frac{C_{0,4} + C_{0,2}}{V_{0,4} + V_{0,2}} \cdot 100$$

gefunden, wobei $C$ die Konzentration $V$ das Volumen, der beiden Kochsalzlösungen bedeuten.

Die *Fehlerquellen* besprechen sich am besten an der Hand der oben aufgezählten, die Methode beeinflussenden Faktoren:

1. Die *subjektive Komponente*, die wir bei exakt wissenschaftlichen Untersuchungen nach Möglichkeit auszuschalten bemüht sind, ist hingegen der klinischen Methodik seit langem vertraut geworden. Sie spielt in unserem Falle keine bedeutendere Rolle als bei den meisten colorimetrischen Methoden, etwa den Bestimmungen mit dem Polarisationsapparat, dem *Sahli*schen Hämoglobinometer, den meisten Titriermethoden und jedenfalls eine geringere als beim Kolbenkeilhämometer nach *Plesch*. Während sich in den bisher am meisten geübten Resistenz-Bestimmungsmethoden die Fehler in der 2. Dezimale abspielen, sind sie bei der Schriftprobenmethode an die 3. Dezimale gebunden und machen sich höchstens bei Abrundungen in der 2. fühlbar.

2. Die *Menge* des *Blutes*, bzw. die Zahl der Erythrocyten in ihrem Verhältnis zum Volumen der hypotonischen Lösung ist von Einfluß

*Tabelle zum sofortigen Ablesen des Resistenzgrades.*

| Teilstr. aus $B_2$ | Plurimum-resistenz | Teilstr. aus $B_2$ | Plurimum-resistenz |
|---|---|---|---|
| 0,5 | 0,3904 | 13 | 0,2869 |
| 1 | 0,3818 | 13,5 | 0,2851 |
| 1,5 | 0,3739 | 14 | 0,2833 |
| 2 | 0,3666 | 14,5 | 0,2816 |
| 2,5 | 0,3600 | 15 | 0,2800 |
| 3 | 0,3538 | 15,5 | 0,2784 |
| 3,5 | 0,3481 | 16 | 0,2769 |
| 4 | 0,3428 | 16,5 | 0,2754 |
| 4,5 | 0,3379 | 17 | 0,2740 |
| 5 | 0,3333 | 17,5 | 0,2727 |
| 5,5 | 0,3290 | 18 | 0,2714 |
| 6 | 0,3250 | 18,5 | 0,2701 |
| 6,5 | 0,3212 | 19 | 0,2689 |
| 7 | 0,3176 | 19,5 | 0,2677 |
| 7,5 | 0,3142 | 20 | 0,2666 |
| 8 | 0,3111 | 20,5 | 0,2655 |
| 8,5 | 0,3081 | 21 | 0,2645 |
| 9 | 0,3052 | 21,5 | 0,2634 |
| 9,5 | 0,3025 | 22 | 0,2625 |
| 10 | 0,3000 | 22,5 | 0,2615 |
| 10,5 | 0,2975 | 23 | 0,2606 |
| 11 | 0,2952 | 23,5 | 0,2597 |
| 11,5 | 0,2930 | 24 | 0,2588 |
| 12 | 0,2909 | 24,5 | 0,2579 |
| 12,5 | 0,2888 | 25 | 0,2571 |

auf die Aufhellung. Diesen Punkt berücksichtigen die Zählmethoden. Bei der Schriftprobenmethode macht sich die Erythrocytenzahl als Fehlerquelle nur geltend bei hochgradiger Resistenzverminderung. In solchen Fällen kann man zum Zweck einer größeren Genauigkeit den Prozeß der Hämolyse dadurch verlangsamen, daß man statt einer 0,4 proz. Kochsalzlösung in $B_1$ eine 0,5 proz. wählt. Man muß dann entsprechend umrechnen.

3. Weiterhin ist die Einwirkungszeit der hypotonischen Lösung von Einfluß. In der 0,4 proz. Kochsalzlösung der $B_1$ werden alle Erythrocyten des normalen Blutes in 5 Minuten hämolysiert, bei Resistenzverminderung entsprechend früher. Es ist also nicht zulässig zwischen Ausschütteln und Titrieren eine beliebig lange Pause einzuschalten. Es muß eine möglichst konstante Zwischenzeit eingehalten werden, etwa $^1/_2$ Min., die eben nötig ist, um die Capillare zu spülen.

Die bisherigen Beobachtungen ergaben als *normale Resistenzbreite* 3—5 Teilstriche aus $B_2$, also Werte von 0,35 — 0,33 Plurimumresistenz, und als wichtigstes Ergebnis konstante Erhöhungen bei Stauungsikterus und Intestinalcarcinom.

(Aus der inneren Abteilung des Augustahospitals in Berlin. — Chefarzt: Professor Dr. *C. R. Schlayer.*)

# Histohämorenale Verteilungsstudien.

## 3. Mitteilung.

## Tierexperimentelle Studien am Hunde*).

(Phenolsulfophthalein.)

Von

**Dr. Ernst Bernheim,**
Assistent der Abteilung**).

Mit 3 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. Juli 1926.*)

In unserer 1. Mitteilung über die Verteilung des Phenolsulfophthalein (Ph.) zwischen Blut, Niere und Gewebe[1]), die inzwischen durch unsere 2. Mitteilung über den Milchzucker[2]) ergänzt wurde, waren wir zu dem Schlusse gekommen, daß eine aktive Speicherung des Farbstoffes in der Niere zwar sehr wahrscheinlich ist, daß aber schwerlich wohl diese Speicherung sich *nur* in der *Niere* vollziehen könnte. Es legten uns vielmehr unsere Studien am *Menschen* die Annahme nahe, daß auch eine ausgedehnte ,,Gewebsspeicherung" vorliegen müsse, wobei wir in diesem Falle unter ,,Gewebe" den ganzen Körper mit Ausnahme des Blutes verstanden.

Somit mußten wir uns zu der zunächst rein theoretischen Annahme bekennen, wonach ein Teil zwar des Farbstoffes sofort auf dem Blutwege zur Niere gebracht und dort gespeichert wird, während der andere Teil des Farbstoffes zunächst aus dem Blute in das Gewebe austritt, von da wieder in das Blut zurückwandert und schließlich durch die Niere zur Ausscheidung kommt. Wir nahmen also eine partielle Speicherung des Farbstoffes sowohl in der Niere als auch im ,,Gewebe" an.

Wir hatten aber bereits damals erklärt, daß eine definitive Klärung dieser Frage erst dann stattfinden könne, ,,wenn der Anteil, den die Aufspeicherung in der *Niere* an unserer Gewebskurve hat, durch das Tierexperiment näher geklärt ist".

*) Die Versuche wurden mit Hilfe der Ella-Sachs-Plotz-Stiftung von der bewilligten Unterstützung ausgeführt.

**) Die Versuche wurden im Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule ausgeführt. Herrn Prof. Dr. *Cremer* haben wir für die freundliche Erlaubnis und sein lebhaftes Interesse ebenso herzlich zu danken wie Herrn Professor *Seyffert* für seine technische Mithilfe.

(Die „Gewebskurve" stellte den Gehalt der Gewebe an Farbstoff dar; sie war errechnet, in dem der im Blut und Urin gefundene Farbstoff von der injizierten Gesamtmenge abgezogen wurde.)

Zu diesem Zwecke war es für uns von größter Wichtigkeit, zu wissen, welches der Totalgehalt der Niere an Farbstoff in einer bestimmten Zeiteinheit ist.

Unter diesen Gesichtspunkten wurden die nachfolgenden Versuche am Hunde, zunächst mit Phenolsulfophthalein, unternommen.

Ehe wir auf unsere Ergebnisse im einzelnen eingehen, muß kurz noch Methodik und Technik unserer Versuche erwähnt werden.

### *1. Zur Methodik unserer Versuche.*

Wir modifizierten die von *Hitotsumatsu* angegebene Methode (siehe 1. Mitteilung) in der Weise, daß sie auch für die Bestimmung des Ph. im „Gewebe" zu verwenden war. Ein an einer isolierten Schweineniere angestellter Vorversuch ließ uns 91,5% der injizierten Gesamt-Farbstoffmenge wieder nachweisen.

Die genau abgewogene Niere wurde nach Zerschneiden in feinste Teile mit dem 5fachen Volumen Methylalkohol versetzt und 12 Stunden stehen gelassen. Das Filtrat wurde mit 20proz. NaOH alkalisiert und der Gewebsrückstand wieder frisch mit Methylalkohol versetzt. Nach 3—4 auf analoge Weise angestellten Extraktionen war gewöhnlich kein Farbstoff mehr im Gewebe vorhanden, was sich dadurch einwandfrei nachweisen ließ, daß der filtrierte Extrakt nach Zufügung von NaOH keine Spur von Rotfärbung mehr ergab. Darauf colorimetrische Bestimmung des Ph. mittels des Dubosq-Colorimeters.

Im Blut und Urin wurde das Ph. gleichfalls bestimmt, und zwar nach unserer eigenen Methode nach *Hitotsumatsn.*

### *2. Zur Technik unserer Versuche.*

Wir nahmen zu unseren Versuchen nur Hündinnen, da dieselben einfacher zu katheterisieren sind. Wägung des Hundes und Katheterisierung der Blase. Verabreichung von 10—15 g Äthylurethan (je nach der Schwere des Tieres) mittels Schlundsonde. Gewöhnlich nach 10 Minuten Einknicken auf der Hinterhand, Taumeln und schließlich fast völlige Unfähigkeit zum Gehen. Eigentlicher Schlaf trat nie ein. Blutentnahme aus der Vena saphena zwecks Anfertigung einer Standardlösung, alsdann Injektion einer bestimmten Ph.-Menge in die Vene und Entnahme von ca. 5 ccm Blut in Abständen von 5, 15, 30 und 60 Minuten post injectionem mit gleichzeitiger Katheterisierung in denselben Zeitabständen durch Katheter, der liegen bleibt. Dies alles in *Äthernarkose.* Tötung des Tieres mittels Blausäure. Tod in 30—60 Sekunden. Herausnahme der Niere durch typischen Flankenschnitt. Dauer von der Tötung an bis zur vollendeten Herausnahme der Niere höchstens 1 Minute.

Alsdann Verarbeitung der Niere nach der oben angegebenen Methode.

Wir wollen bei dieser Gelegenheit nicht versäumen darauf hinzuweisen, daß wir uns sehr wohl bewußt sind, daß unsere Versuchsanordnung resp. -ausführung einige Fehler in sich schließt. Denn unser „Nierenextrakt" ist natürlich kein reiner „Gewebsextrakt", da ja die Niere zur Zeit ihrer Exstirpation auch noch Blut und Urin enthält, deren Farbstoffgehalt sich somit zu dem Nierenfarbstoffgehalt addiert. Diese Fehlerquelle kann naturgemäß nur unerheblich sein.

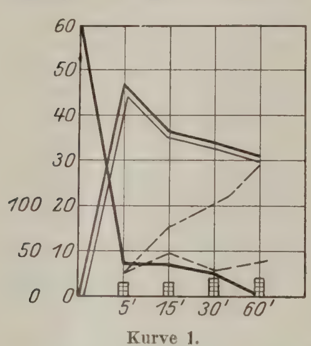
(Es wurde nun, nach Vertiefung der Narkose, die linke Niere durch Laparotomie freigelegt, mit einer Ligatur versehen um den Hilus herum und je nach

dem Versuchszwecke nach 5, 15, 30 oder 60 Minuten durch sofortige Knotung der Ligatur die Niere durch Scherenschlag entfernt und in der oben beschriebenen Weise verarbeitet.

Das Versuchstier wurde nach Herausnahme der 2. Niere, gewöhnlich 10 bis 15 Minuten später getötet.)

(Wir haben auch den Farbstoffgehalt dieser 2. Niere festgestellt, haben jedoch diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit zunächst nicht verwertet, da uns die durch die Herausnahme der einen Niere bedingte Beeinflussung der anderen Niere eine Fehlerquelle abzugeben schien.)

Es ergaben nun diese mit obiger Methodik angestellten Versuche bei der Wiederholung derartige Abweichungen voneinander, daß es keinem Zweifel mehr unterliegen konnte, daß bei dieser Versuchsanordnung *extrarenale* Momente in einer für unsere Zwecke viel zu imponierenden Weise in den Vordergrund traten. Eine genaue Durchprüfung unserer Versuche lehrte uns mit unzweifelhafter Deutlichkeit, daß es vor allem der Einfluß der *Narkose* war, der den von uns wiederholt geprüften physiologischen Ablauf der Kurve am nichtnarkotisierten Tiere verhinderte.



Kurve 1.

Aus diesem Grunde wählten wir eine *2. Versuchsanordnung, ohne Inhalationsnarkose,* so daß wir in der Lage waren, nunmehr die gesamte Untersuchung ohne nennenswerte Erregung des Tieres durchzuführen.

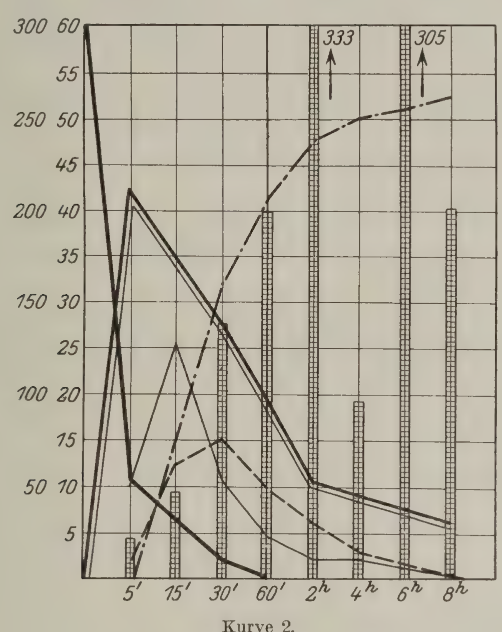
Vor Anstellung unserer eigentlichen Versuche war es noch von Wichtigkeit, festzustellen, ob bei dem nierengesunden Hunde die Blut-, Urin- und Gewebskurve für Ph. in derselben Weise verläuft wie beim nierengesunden Menschen.

Eine vergleichende Gegenüberstellung der Hundekurve (Nr. 1) mit der Normalkurve beim Menschen (Nr. 2) zeigt eine sehr weitgehende Übereinstimmung. Ein Unterschied besteht lediglich insofern, als das Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blute beim *Hunde* meist noch etwas rascher sich vollzieht, als beim *Menschen* (zwischen 30 Min. und 60 Min. spätestens anstatt nach 60 Min. frühestens). Ob die kleinere Blutmenge des Hundes gegenüber derjenigen beim Menschen die Ursache für das raschere Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blute abgibt oder die „extrarenalen" Einflüsse, mag dahingestellt bleiben, für unsere Aufgabe bleibt dieser Unterschied zwischen der Kurve beim Menschen unwesentlich. Fest steht, daß auch beim Hunde in der Regel nach 60 Min. kein quantitativ erfaßbarer Farbstoff im Blute mehr vorhanden ist, also auch hier dieselben oben erwähnten Grundlinien wie beim Menschen vorliegen.

Aus Gründen der größeren und leichteren Übersicht soll die Schilderung unserer Ergebnisse getrennt erfolgen, und zwar:

1. Versuche ohne Inhalationsnarkose (Äthyl-Urethanbetäubung).
2. Versuch *ohne* jede Narkose.
3. Versuche *mit* Inhalationsnarkose (Äthernarkose).

Wir verfügen in der 1. und 3. Gruppe über folgende analoge physiologische Fälle (in 2—4facher Ausführung), die sich wie folgt verteilen:




Kurve 2.

*Zeichenerklärung:*

Ges. Blutfarbstoffgehalt.
Gewebsfarbstoffgehalt.
Gehalt im Harn (additiv).
Gehalt im Harn (Einzelportionen).
Konzentration des Ph.
Urinmenge.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a) | Versuch | nach | Herausnahme | der | Niere | nach | 5 | Minuten |
| b) | „ | „ | „ | „ | „ | „ | 15 | „ |
| c) | „ | „ | „ | „ | „ | „ | 30 | „ |
| d) | „ | „ | „ | „ | „ | „ | 60 | „ |
| e) | „ | „ | „ | „ | „ | „ | 90 | „ |

### *ad I. Versuche mit Äthyl-Urethanbetäubung.*

a) *Versuch 1.* Hündin. Gewicht 15 kg. Blutmenge 1,3 Liter. Injektion von 60 mg Phenols. intravenös. Blut- und Urinentnahme nach 5 Minuten; Exstirpation der linken Niere nach 5 Minuten. Tötung mit Blausäure. Gewicht der linken Niere 30 g, Gewicht der rechten Niere 35 g.

*Ergebnis*: Es wurden in der linken Niere 3,4 mg Ph. gefunden; es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen 6,8 mg = 11,4%.

Im Harn waren ausgeschieden . . . . . . . . . . . . . 3,75 mg = 6,25%
im Blute . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 5,40 mg = 9,00%
somit befanden sich im Gewebe (abzüglich der Nieren) noch 44,00 mg = 73,3%

Ein Vergleich mit den Verhältnissen beim Menschen zeigt weitgehendste Übereinstimmung (s. Tab. 1 unserer 1. Mitteilung).

*Versuch 2.* Hündin. Gewicht 15 kg. Blutmenge 1,3 Liter. Gewicht der linken Niere 45 g, der rechten ebenfalls 45 g. Injektion von 60 mg Phenols. intravenös. Blut- und Urinentnahme nach 5 und 15 Minuten. Exstirpation der linken Niere nach *15 Minuten.*

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 2,43 mg Ph. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen 4,86 mg = 8%.

Im Harn waren ausgeschieden nach 15 Minuten: 10,17 mg = 16,9%
im Blute . . . . . . . . . . . . . . . . . 9,3 mg = 15,6%
im Gewebe befanden sich somit noch . . . . 35,6 mg = 59,3%

Auch hier wieder weitgehende Übereinstimmung mit den Verhälthältnissen beim Menschen.

*Versuch 3.* Hündin. Gewicht 16 kg. Blutmenge 1,38 Liter. Gewicht der linken Niere 45 g, der rechten Niere ebenfalls 45 g. Injektion von 60 mg Phenols. intravenös. Blut- und Urinentnahme nach 5, 15 und 30 Minuten. Exstirpation der linken Niere nach *30 Minuten.*

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 2 mg Phenols. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen 4 mg = 6,6%.

Im Harn waren nach 30 Minuten ausgeschieden: 24,4 mg = 40,6%
im Blute . . . . . . . . . . . . . . . . . 1,8 mg = 3,0%
im Gewebe befanden sich somit noch . . . . 29,8 mg = 49,6%

Auch hier wieder Übereinstimmung mit den Verhältnissen beim Menschen.

*Versuch 4.* Hündin. Gewicht 16 kg. Blutmenge 1,38 Liter. Gewicht beider Nieren je 40 g. Injektion von 60 mg Phenols. intravenös. Blut- und Urinentnahme nach 5, 15, 30 und 60 Minuten. Exstirpation der linken Niere nach *60 Min.*

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 1,08 mg Phenols. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen 2,16 mg = 3,6%.

Im Harn waren nach 60 Minuten ausgeschieden: 30,0 mg = 50,0%
im Blute . . . . . . . . . . . . . . . . . negativ
im Gewebe befanden sich somit noch . . . . 27,8 mg = 46,4%

Hier zeigt sich gegenüber den Verhältnissen beim Menschen insofern eine gewisse Abweichung, als die Gesamtausscheidung im Harn etwas, jedoch in sehr geringem Grade, hinter derjenigen beim Menschen zurückbleibt.

Es ist dies nach unseren Kontrollversuchen mit und ohne Narkose ohne weiteres verständlich.

*Versuch 5.* Hündin. Gewicht 11 kg. Blutmenge rund 1 Liter. Gewicht beider Nieren je 26 g. Injektion von 60 mg Ph. intravenös. Blut- und Urinentnahme *und* Tötung nach 90 Minuten. Vorher keinerlei Blut- und Urinentnahme. Exstirpation der linken Niere nach 90 Minuten.

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 0,55 mg Ph. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen 1,10 mg = 1,8%.

Im Harn waren nach 90 Minuten ausgeschieden: 45,0 mg = 75,0%
im Blute . . . . . . . . . . . . . . . . . negativ
im Gewebe befanden sich somit noch . . . . 13,9 mg = 23,3%

Der besseren Übersicht halber seien in nachfolgender Tabelle die in Versuch I—IV gefundenen Werte tabellarisch nochmals aufgeführt.

Von den intravenös injizierten 60 mg Ph. befanden sich zur Zeit der jeweiligen Nierenexstirpation im Durchschnitt

*Tabelle 1.*

| | | Hund | Mensch |
|---|---|---|---|
| a) im Blute . . . | nach 5 Min. | 5,40 mg = 9,00% | Durchschnitt mehrerer Versuche: 6,6% |
| | „ 15 „ | 9,30 mg = 15,60% | |
| | „ 30 „ | 1,80 mg = 3,00% | |
| | „ 60 „ | negativ | |
| | „ 90 „ | „ | |
| b) im Gewebe (abzügl. d. Nieren) | „ 5 „ | 44,00 mg = 73,30% | 12,78 mg = 21,30% |
| | „ 15 „ | 35,60 mg = 59,30% | 8,44 mg = 14,06% |
| | „ 30 „ | 29,80 mg = 49,60% | 2,15 mg = 3,58% |
| | „ 60 „ | 27,84 mg = 46,40% | negativ |
| | „ 90 „ | 13,90 mg = 23,30% | 44,60 mg = 74,09% |
| c) im Harn . . . | „ 5 „ | 3,75 mg = 6,25% | 33,71 mg = 56,18% |
| | „ 15 „ | 10,17 mg = 16,90% | 25,21 mg = 42,02% |
| | „ 30 „ | 24,40 mg = 40,60% | 18,47 mg = 30,78% |
| | „ 60 „ | 30,00 mg = 50,00% | — |
| | „ 90 „ | 45,00 mg = 75,00% | 2,76 mg = 4,61% |
| | „ 180 „ | — | — |
| d) in der Niere (beide Nieren zusammen) . . | „ 5 „ | 6,80 mg = 11,40% | 17,85 mg = 29,76% |
| | „ 15 „ | 4,86 mg = 8,00% | 32,64 mg = 54,44% |
| | „ 30 „ | 4,00 mg = 6,60% | 41,53 mg = 69,22% |
| | „ 60 „ | 2,16 mg = 3,60% | — |
| | „ 90 „ | 1,10 mg = 1,80% | 47,87 mg = 79,78% |

Vergleicht man die hier tabellarisch wiedergegebenen Zahlen mit Tab. 1 unserer 1. Mitteilung, so findet man im großen und ganzen übereinstimmende Werte. Kleinere Abweichungen, die größtenteils im Durchschnittswert sich wieder ausgleichen, sind extrarenal hervorgerufen, bedingt durch psychische, nie ganz auszuschaltende Einflüsse (siehe später).

Diese Tatsache der annähernden Übereinstimmung obiger, beim Hunde gefundener Farbstoffwerte mit denjenigen beim Menschen darf als weiterer Beweis für die technisch einwandfreie Ausführung unserer Versuche angesehen werden.

Faßt man kurz zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Der Gehalt der Niere an Farbstoff ist am höchsten nach 5 Min. und verringert sich umgekehrt proportional der Zeit. Der Nierenfarb-

stoffgehalt verläuft also in absteigender Linie, ebenso wie der Blutfarbstoffgehalt, im Gegensatz zu dem ansteigenden Urinfarbstoffgehalt. Stellt man die Kurve der erhaltenen Speicherungswerte in der Niere zusammen, so ergibt sich folgendes Bild (Kurve 3). Es wird ergänzt durch den gleichzeitigen Gewebsgehalt an Farbstoff in den einzelnen Phasen der Blutkurve.

ad II. Versuch *ohne* jede Narkose.

Um zu beweisen, daß der Einfluß der Äthyl-Urethan-Narkose auf Blut- und Urinkurve keinen nennenswerten Einfluß ausübt, im Gegensatz zur Inhalationsnarkose (siehe später), machten wir vorsichtshalber noch einige Versuche ohne jede Narkotisierung des Tieres.

Wir geben im nachfolgenden eine tabellarische Gegenüberstellung zweier Versuche, und zwar

a) *mit* Urethanbetäubung,

b) *ohne* Urethanbetäubung.

Wir wählten aus unseren Versuchen die 60-Min.-Versuche aus, da sie der relativ langen Dauer halber uns am instruktivsten erschienen.

*Tabelle 2.*

| Zeit | Menge in 1000 ccm Blut | | Menge in Gesamtheit | | Menge im Gewebe | | Menge im Harn einzeln | | Menge im Harn additiv | | Einzel-Harnmenge in ccm | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b |
| 5 Minuten. | 1,4 | (1,8) | 2,0 | (2,5) | 55,0 | (50,3) | 3,0 | (2,2) | 3,0 | (2,2) | 10 | (20) |
| 15 „ . | 1,8 | (1,6) | 2,5 | (2,0) | 47,3 | (39,6) | 7,2 | (11,2) | 10,2 | (13,4) | 10 | (8) |
| 30 „ . | 0,06 | (1,6) | 0,08 | (2,0) | 47,1 | (24,6) | 2,6 | (15,0) | 12,8 | (28,4) | 9 | (8) |
| 60 „ . | — | (1,3) | — | (1,6) | 30,0 | (21,2) | 17,2 | (3,8) | 30,0 | (32,2) | 9 | (5) |

Aus dieser Gegenüberstellung der beiden Versuche ergibt sich einwandfrei die Gleichmäßigkeit der Ausscheidung im *Harn* (30:32). Wenn auch bei beiden Versuchen die Blutwerte eine gewisse geringfügige Abweichung aufweisen, so kann trotzdem dieser Differenz keine besondere Bedeutung beigelegt werden, da letzten Endes ja die durch die Blutbahn in die Niere gelangten Farbstoffwerte zur ungefähr übereinstimmenden Werten in der Zeiteinheit geführt haben.

Diese Versuche *ohne* jede Narkose lehren folgendes:

1. Daß der Blut-Urinablauf durch unsere Urethanbetäubung, wenn überhaupt, so kaum nennenswert beeinflußt worden ist und

2. die überragende Stellung des „Gewebes“ gegenüber der Blut- und Urinkurve. Hierauf soll erst später eingegangen werden.

Es muß aber schon hier erwähnt werden, daß der Farbstoffgehalt der *Niere* in diesem Versuch *ohne* Narkose noch etwas geringer war als bei dem Vergleichstier mit Urethan (2% : 3,6%).

Diese Tatsache der relativen Übereinstimmung von Blut- und Urinkurve beim nichtnarkotisierten bzw. beim mit Urethan behandelten Versuchstiere hat sich uns schon wiederholt bestätigt. Wir sind zu dem

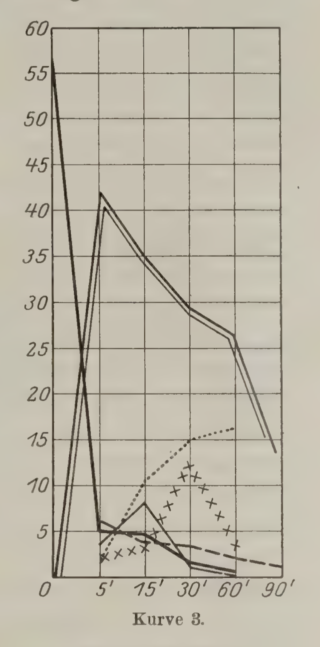
Ergebnis gekommen, daß die gefundenen Werte um so übereinstimmender sind, je ruhiger das Tier ist, um so beweisender denn auch unsere Ergebnisse.

Wir bemerken ausdrücklich, daß wir erst in verschiedenen Versuchen diejenige Urethanmenge ausprobiert haben, bei der bei dem Hunde eben eine geringe sedative Wirkung zu erzielen ist. Niemals aber ließen wir es zu einer hypnotischen Wirkung kommen.

Überblickt man das Gesamtbild der Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins, so sind wir nun imstande, auf Grund dieser Untersuchungen es in seinen Verteilungsgesetzen genau zu präzisieren.

Was wir schon früher festgestellt hatten bezüglich der Verteilung zwischen Blut, Gewebe und Harn, hat sich durch diese Untersuchungen aufs neue bestätigt.

Im einzelnen gefaßt, gestaltet sie sich so, daß nach 5 Min. bereits ins Gewebe, diesmal abzüglich der Niere, 73% abgewandert sind, im Blute nur noch ca. 10% sich befinden, in der Niere etwa gleichviel (11,4%) wie im Gesamtblut, im Urin 6,25%. Vergleicht man die entsprechenden Gewichtsmengen (Gewebe 13,7 kg, Blut ca. 1,3 kg, beide Nieren 65 g), so ist klar, daß die Nieren weit mehr enthalten, als ihrem Gewicht zukommt; dem Blute käme bei proportionaler Verteilung etwa die Zahl von 70% zu, die von der Wirklichkeit (10,2) nicht weit entfernt ist; der Niere dagegen nur 0,4, gegenüber 11,4 in Wirklichkeit. Daß die geringe in der Niere enthaltene Menge Blut keine Rolle spielen kann, geht aus diesen Werten nebenbei klar hervor. Es findet also eine Aufspeicherung in der Niere statt, die nicht unbeträchtlich ist; in der gleichen Zeit (5 Min.) scheidet die Niere im Urin etwas mehr als die Hälfte dessen aus, was in ihr gespeichert ist (6,25%).




Kurve 3.

*Zeichenerklärung:*
- – – – – Nierenspeicherung.
- ═══ Gewebsfarbstoffgehalt.
- ━━━ Ges.Blutfarbstoffgehalt.
- ——— Konzentration im Blut.
- ······· Konzentration im Urin.
- + + + + Einzelfarbstoffmengen im Urin.

Nach 15 Min. hat sich eine beträchtliche Verschiebung vollzogen: im Gewebe sind nur noch 59%, im Blute aber nur noch 6,6 (Durchschnitt der Versuche). Also ist das aus dem Gewebe Abgewanderte nicht etwa ins Blut gegangen, um dort aufgespeichert zu werden, sondern nach der Niere abgewandert und darüber hinaus noch ein Drittel des im Blut Gewesenen. Aber in der Niere hat trotzdem keine weitere Speicherung stattgefunden, sondern sie hat all das aus Gewebe

und Blut Abgewanderte ausgeschieden und noch einen Teil (ca. $^1/_2$) des in ihr Gespeicherten. Der Harn enthält es. Diese Tatsachen lassen es schon als gesichert erscheinen, daß zwischen 5 und 15 Min. spätestens, wahrscheinlich schon in den ersten 5 Min., die eigentümliche Erscheinung beginnt, die wir als Rückwanderung nach der Niere bezeichneten. Diese Rückwanderung kann wohl nur durch das Blut erfolgen, aber die Blutkurve verrät nichts davon; die Durchwanderung durch dieses muß sich also sehr schnell vollziehen.

Nach 30 Min. ist im Gewebe eine weitere Senkung auf ca. 49% eingetreten; wieder ist der Minderbetrag im Blute nicht zu finden, im Gegenteil, dieses enthält nur noch geringe Mengen (ca. 3%), hat also wieder neben dem Durchgewanderten aus seinen Beständen abgegeben. Ebenso aber die Niere, genau analog dem Vorgange in der Zeit zwischen 5 und 10 Min. Die Exkretion des Farbstoffes im Urin ist jetzt in vollstem Gange; sie beträgt in den 15 Min. (zwischen 15 und 30) ca. 23%, ist also weit größer, als Gehalt des Blutes und Speicherungsgehalt der Niere zusammen in der 15. Min. Daraus muß auf unmittelbares, sehr rasch erfolgendes Durchlaufen aus dem Gewebe durch Blut und Niere in diesem Stadium geschlossen werden.

Nach 60 Min. endlich ist im Gewebe eine weitere, nicht allzu starke Verminderung eingetreten; das Blut ist für unsere Methode farbstofffrei; aber auch die Niere enthält nur noch sehr geringe Speicherungswerte; auch hier haben Blut und Niere das aus dem Gewebe Abgewanderte alsbald in den Urin entleert und von ihrem Bestand noch dazu abgegeben.

Im Gewebe sind nun aber nach 60 Min. immerhin noch über 45% des Farbstoffes, im Blute ist nichts mehr, in der Niere fast nichts. Wie kommen diese 45% in den Urin? Früher hatten wir angenommen, daß die Niere um diese Zeit aus dem entleerten Blut einen erheblichn Speicherungsvorrat besitze und die Restausscheidung dieser 45% aus diesem Vorrat erfolge. Unsere Versuche haben uns belehrt, daß das falsch ist: nach 90 Min. ist im Gewebe nur noch die Hälfte vorhanden (28%), aber im Blute wiederum nichts nachweisbar, in der Niere nur noch ein minimaler gespeicherter Rest (1,8%). Der Vorgang von oben hat sich also fortgesetzt: direkt aus dem Gewebe ist (offenbar in kleinsten Mengen) der Farbstoff durch das Blut und durch die Niere hindurchgegangen und in den Urin übergetreten. In dieser Beziehung war uns die nachfolgende Arbeit *Jochmanns* von großem Werte: er vermag mit seiner viel feineren Methode des Nachweises im Blute diesen Weg für das Yatren direkt zu erweisen.

Daraus gehen mit klarer Deutlichkeit zwei wesentliche Dinge hervor. Für die Ausscheidung dieses Farbstoffes ist die *Speicherung* von untergeordneter Bedeutung. Vielmehr spielen die Hauptrolle die

Gewebe, d. h. die Einrichtungen, welche den Farbstoff in ganz gleichmäßiger Weise aus dem Gewebe quasi direkt in den Harn strömen lassen. Nur zu Anfang findet eine Speicherung statt, insbesondere solange noch erheblichere Mengen Farbstoffes im Blute sind. Nach dessen Verschwinden aus dem Blute werden auch die Speicherungsmengen ganz niedrig. Eine gewisse Proportionalität zwischen Blutgehalt und Nierenspeicherungsgehalt ist sicher vorhanden, wie die Kurve deutlich zeigt. Aber sonst ist die Beziehung des Blutgehaltes zu dem ganzen Vorgang auffallend gering: zwischen Gewebsgehalt und Blutgehalt und zwischen Harngehalt und Blut finden sich keine erkennbaren Beziehungen. Wieder zeigt sich, daß die Rolle des Blutes weit überschätzt worden ist.

Sucht man nach Beziehungen zwischen den anderen Faktoren, so ist eine gewisse Relation zwischen Größe des Gewebegehaltes und Speicherungsgröße in der Niere nicht abzulehnen, wie die Kurve zeigt. Aber eine irgendwie geartete tiefere Beziehung läßt sich nicht erkennen; man könnte sich fragen, wozu der (Organismus die Speicherung für die ersten 50% der Ausscheidung überhaupt nötig hat, wenn er die zweiten 50% eigentlich ohne Mithilfe der Speicherung zu eliminieren vermag.

Der Gedanke liegt nahe, daß sie zur Ausscheidung großer Mengen des Farbstoffes im Anfange nur kurzer Zeit benötigt. Denn sie hört auf, wenn die großen Mengen im Urin ausgeglichen sind und nur noch kleinere eliminiert werden. Soweit unsere Kurve das zu zeigen vermag (denn sie ist ja aus verschiedenen Einzelversuchen zusammengesetzt, was nicht vergessen werden darf), spricht sie dafür. Der zweite naheliegende Gedanke, daß die Konzentration des ausgeschiedenen Harnes durch die Speicherung stark unterstützt werden müsse, wird bei unseren Versuchen am Menschen dadurch mehr als wahrscheinlich, daß die höchste Konzentration gewöhnlich in der zweiten (oder selten dritten) Periode, also 15 bzw. 30 Min. eintrat, zu einer Zeit, wo die Speicherung eben anfängt, langsam abzusinken. Daß aber auch hier keine feste Beziehung bestehen muß, zeigen unsere Tierversuche: bei ihnen ist die Konzentration, entsprechend den kleineren Urinmengen beim Hunde, am höchsten zu einer Zeit (nach 60 Min.), als die Speicherung schon minimal geworden ist; selbstverständlich eben infolge der kleineren Urinmengen. Jedenfalls geht daraus hervor, daß für Erreichung einer hohen Konzentration die Speicherung beim Phenolsulfophthalein nicht unbedingt notwendig ist.

Die Speicherung ist also offenbar hauptsächlich ein Mittel zur raschen Ausscheidung großer Mengen in kurzer Zeit, wie der einfache Vergleich zwischen der Art der Elimination der ersten Hälfte binnen einer Stunde mit Hilfe der Speicherung, und der der zweiten Hälfte ohne nennenswerte Speicherung binnen 5—6 Stunden, in Form des sog.

Schwanzes, zeigt. Daß die in jedem Augenblicke gespeicherte Menge im übrigen fortdauernd vom Blute her erneuert wird, zeigt schon die einfache Durchrechnung der Zahlen. So daß man wiederum in Versuchung kommt, sich zu fragen, warum erst jedesmal dieses Depotbilden notwendig ist, warum die Niere nicht direkt den aus dem Blute eintreffenden Farbstoff zu eliminieren vermag, wie sie es doch in der zweiten Hälfte der Ausscheidung tut, denn stark zu konzentrieren vermag sie auch ohne Speicherung, wie wir gesehen haben. Daß etwa nur die Überschüttung des Blutes zu solcher Speicherung führe, ist wenig wahrscheinlich. Vergleicht man nämlich die Ausscheidungskurve des Farbstoffes im *Urin* bei der *intravenösen* Einverleibung mit derjenigen bei der *intramuskulären*, so sind beide im wesentlichen gleich (*Bernheim Hitotumatsu*, Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 337), während die Blutkurve beim intramuskulären Versuch überhaupt kaum eine Erhebung zeigt. Es ist also offenbar die Überschüttung des Körpers in jeder Form, welche zur Erzielung rascher, konzentrierter Ausscheidung die Speicherung in der Niere herbeiführt. Um so klarer und enger ist natürlich die Beziehung zwischen Gewebegehalt und Uringehalt. Da Blut und Nierenspeicherung nur die geschilderte relativ geringfügige und nur für die erste Hälfte des Farbstoffes geltende Rolle spielen, ist die Proportion zwischen Gewebe und Urin einfach, nämlich genau umgekehrt: je weniger im Gewebe, desto mehr im Harn.

Die geschilderten Tatsachen lassen unsere Auffassung der physiologischen Excretion dieses Farbstoffes in einem ganz wesentlich anderen Licht als bisher erscheinen: entscheidend ist für sie nicht Blut und Niere in erster Linie, sondern das Gewebe. Das Blut ist lediglich Überträger, die Niere Speicherungs- und Konzentrationshilfe. Natürlich sind trotzdem beide zur Excretion absolut erforderlich; sind sie nicht in Ordnung in ihrer Funktion, so wird die Excretion gestört werden müssen.

Besonders eigenartig ist dabei die erstaunlich gleichmäßige Rückwanderung aus dem Gewebe. Wenn man sich fragt, woher die bekannte Gleichmäßigkeit der Ausscheidung aller dieser Stoffe rührt, welche den Anstoß zu ihrer Verwendung als Nierenprüfungsmittel gab, so kann die Antwort nur lauten: auf der Gleichmäßigkeit dieser Rückwanderung; sie ist offenbar der bestimmende Faktor, wenn auch sicherlich, wie schon oben angedeutet, normale Speicherungsfähigkeit und Exkretionsfähigkeit der Niere weitere notwendige Voraussetzungen sind. Daß und ob es berechtigt ist, noch immer, wie wir es schon von Anfang an getan haben, zu trennen zwischen Speicherung und Excretion, wird sich noch zu ergeben haben. Diese Ergebnisse scheinen uns nun insofern besondere Tragweite zu haben, als wir offenbar beim Menschen genau dieselben Ausscheidungsverhältnisse annehmen dürfen; der Vergleich der Ausscheidungskurve im Blute, Urin und Gewebe

zwischen Hund und Mensch zeigt dies nach unserer Meinung mit Sicherheit.

Eine besonders interessante Ergänzung und Sicherung dieser Ergebnisse wurde uns zuteil durch eine zweite Reihe von Versuchen, die zeitlich vor der ersten liegen und erst durch ihre Resultate zu der oben wiedergegebenen ersten Reihe führten.

### *ad III. Versuche mit Narkose.*

*Versuch 1.* Hündin. Gewicht 14,4 kg. Blutmenge 1,25 Liter. Gewicht der linken Niere 45,5 g, Gewicht der rechten Niere 45 g. Äthernarkose. Injektion von 60 mg Phenols. intravenös. Blutentnahme nach 5 Minuten. Ligierung der linken Niere nach 5 Minuten und sofortige Exstirpation.

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 4,5 mg Phenols. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen 9 mg = 15% der injizierten 60 mg Phenols.

Es wurden ausgeschieden im Blute . . . . . 17,4 mg = 29,0%
im Harn . . . . . . . . . . . . . . . . . . Spuren
im Gewebe (ausschließlich der Nieren) befanden
sich somit noch . . . . . . . . . . . . . 33,6 mg = 56,0%

*Versuch 2.* Hündin. Gewicht 14,5 kg. Blutmenge 1,25 Liter. Gewicht der linken Niere 34,5 g, Gewicht der rechten Niere 35 g. Äthernarkose. Injektion von 35 mg Phenols. intravenös. Blut- und Urinentnahme nach 5 und 15 Minuten. Ligierung der Niere nach 15 Minuten und sofortige Exstirpation.

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 2,8 mg Phenols. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen nach 15 Minuten 5,6 mg = 16% der injizierten 35 mg Phenols.

*Versuch 2a.* Wiederholung desselben Versuches mit intravenöser Injektion von 60 mg Phenols. Versuchsanordnung genau wie oben.

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 7,0 mg Phenols. gefunden, es befinden sich also in beiden Nieren zusammen nach 15 Minuten 14 mg = 23% der injizierten 60 mg Phenols.

Es wurden ausgeschieden im Blute . . . . . 8,8 mg = 14,5%
im Harn . . . . . . . . . . . . . . . . . . 3,6 mg = 6,0%
es befinden sich im Gewebe . . . . . . . . 33,6 mg = 56,0%

Auffallend der geringe Farbstoffgehalt des Harns!

*Versuch 3.* Hündin. Gewicht 18 kg. Blutmenge 1,57 Liter. Gewicht der linken Niere 44 g, Gewicht der rechten Niere 42 g. Äthernarkose. Injektion von 60 mg Phenols. Blut- und Urinentnahme nach 5, 15 und 30 Minuten. Ligierung der Niere nach 30 Minuten und sofortige Exstirpation.

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 9,5 mg Phenols. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen nach 30 Minuten 19 mg = 30% der injizierten 60 mg Phenols.

Es wurden ausgeschieden im Blute . . . . . 6,2 mg = 10,3%
im Harn . . . . . . . . . . . . . . . . . . 0,22 mg = 0,3%
im Gewebe befanden sich somit noch . . . . 34,6 mg = 57,5%

Auffallend auch hier wieder die sehr schlechte Ausscheidung des Farbstoffes im Harn. Dementsprechend der große Gehalt des Gewebes an Farbstoff.

*Versuch 4.* Hündin. Gewicht 17,4 kg. Blutmenge 1,5 Liter. Gewicht der linken Niere 47 g, Gewicht der rechten Niere 49 g. Äthernarkose. Injektion von 60 mg Phenols intravenös. Blut- und Urinentnahme nach 5, 15, 30 u. 60 Minuten. Ligierung der linken Niere nach 60 Minuten und sofortige Exstirpation.

*Ergebnis:* Es wurden in der linken Niere 4,7 mg Phenols. gefunden, es befinden sich somit in beiden Nieren zusammen nach 60 Minuten 9,4 mg = 15,7% der injizierten 60 mg Phenols. (60 mg Phenols).

Es wurden ausgeschieden im Blute . . . . . negativ
im Harn . . . . . . . . . . . . . . . . . . 18,5 mg = 30,8%
es befanden sich somit noch im Gewebe . . .
ausschließlich der Nieren . . . . . . . . . 32,1 mg = 53,3%

Auffallend auch hier wieder die ganz ungenügende Ausscheidung im Harn.

Auch hier soll, wie bei den Versuchen mit einfacher Urethanbetäubung, eine tabellarische Aufführung der gefundenen Werte folgen, allerdings aus anderen Gesichtspunkten heraus, die weiter unten noch im einzelnen ausgeführt werden sollen!

Von dem intravenös injizierten Farbstoffe befanden sich

*Tabelle 3.*

| | | | Entsprechende Zahlen beim nicht narkotisierten Hunde |
|---|---|---|---|
| a) im Blute . . . . . . | nach 5 Min. | 17,4 mg = 29,0% | 9% |
| | „ 15 „ | 8,8 mg = 14,5% | 6% |
| | „ 30 „ | 6,2 mg = 10,3% | 3% |
| | „ 60 „ | negativ | 0% |
| b) im Gewebe (ausschließlich der Nieren) . . | „ 5 „ | 33,6 mg = 56,0% | 73% |
| | „ 15 „ | 33,6 mg = 56,0% | 60% |
| | „ 30 „ | 3,46 mg = 57,5% | 50% |
| | „ 60 „ | 32,1 mg = 53,3% | 45% |
| c) im Harn . . . . . . | „ 5 „ | (Spuren) | 6% |
| | „ 15 „ | 3,6 mg = 6,0% | 16% |
| | „ 30 „ | 0,22 mg = 0,3% | 40% |
| | „ 60 „ | 18,5 mg = 30,8% | 50% |
| d) in den Nieren. . . . | „ 5 „ | 9,0 mg = 15,0% | 11% |
| | „ 15 „ | { 5,6 mg = 16,0%<br>14,0 mg = 23,0% } | 8% |
| | „ 30 „ | 19,0 mg = 30,0% | 6% |
| | „ 60 „ | 9,4 mg = 15,7% | 3,6% |

Betrachtet man zuerst nur die Speicherungskurve in der Niere, so zeigt sie eine diametral andere Linie als bei Versuchen *ohne* Narkose, mit Urethanbetäubung. Von vornherein ist die Speicherung höher, steigt dann anstatt zu sinken rasch an, erreicht die Höhe im 30-Min.-Versuch, um dann wieder die Anfangshöhe einzunehmen.

Aber auch schon die *Blut*kurve verläuft anders als beim Tier ohne Narkose. Nach 60 Min. ist bei beiden kein Farbstoff mehr mit unserer Methode zu finden, aber das Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blute geht bei dem narkotisierten Tier viel langsamer vor sich als bei dem nichtnarkotisierten. Die *Gewebs*kurve zeigt ebenfalls eine ganz andere Erscheinungsform; anstatt des gleichmäßigen, immer lang-

samer werdenden Absinkens bei dem nichtnarkotisierten Tier, ein erstaunliches annäherndes Gleichhochbleiben, als ob überhaupt nichts nach Blut und Nieren abflösse.

Am stärksten ist die Differenz bei dem *Urin*gehalt: die ersten drei Portionen fördern nur ganz geringe Mengen zutage, dabei ist doch die Niere geradezu überfüllt mit Farbstoff, wie die Nierenspeicherungskurve zeigt; und zwar geht bis zu einem gewissen Grade die schlechte Ausscheidung im Urin umgekehrt parallel der Speicherung; je schlechter die Ausscheidung im Urin, desto höher die Speicherung!

Aber nicht bloß der Farbstoff wird schlecht ausgeschieden, sondern auch der Urin selbst. Der Vergleich der Harnmengen beim narkotisierten und nichtnarkotisierten Tier zeigte uns dies schlagend; sie waren stets beim narkotisierten Tier erheblich kleiner.

Noch ein anderes kommt hier hinzu, das wesentlich für die Deutung dieser Versuche ist: die Wiederholung der Versuche der ersten Gruppe (nichtnarkotisiertes Tier) zu Kontrollzwecken ergab nur mit kleinen Schwankungen etwa dieselben Verteilungsverhältnisse. Die Versuche bei dem narkotisierten Tier dagegen ergaben, wiederholt, sehr schwankende und ungleichmäßige Ergebnisse; konstant blieb nur die schlechte Ausscheidung im Urin und die Erhöhung der Nierenspeicherung gegenüber den nichtnarkotisierten Tieren; und dementsprechend auch der ganz anders gerichtete Verlauf der Gewebskurve.

Danach bedeutet also zweifellos die Inhalationsnarkose einen tiefen Eingriff in den Ablauf der Ausscheidung. Er läßt sich folgendermaßen präzisieren: im Vordergrunde steht die sehr schlechte quantitative Ausscheidung im Harn, und zwar sowohl des Farbstoffes wie des Urins. Genau dasselbe hatte für das Urinwasser und den Milchzucker *Bernheim* beim narkotisierten Menschen (Arch. f. klin. Chirurg. **132**, 73) festgestellt. Die Konzentration des Farbstoffes im Urin ist jedoch, genau wie beim Menschen, die Milchzuckerkonzentration, nicht schlecht; wir haben in unseren Narkoseversuchen mehrfach Konzentrationen von 6—7,5% festgestellt.

Das letztere ist uns jetzt leicht verständlich, wenn wir die sehr starke Speicherung des Farbstoffes in der Niere sehen. Um so auffälliger ist es, warum der so reichlich in der Niere vorhandene Farbstoff nicht ausgeschieden wird, denn das Maximum der Konzentration, zu dem die Niere fähig wäre, ist keineswegs erreicht, wie uns Vergleiche mit den anderen Versuchen zeigen. Hier bleibt uns vorläufig nur die Deutung, daß eine Hemmung der Excretion trotz normaler, ja gesteigerter Speicherung vorliegt; die Gründe mögen einerseits wohl mit der Wasserabgabe zusammenhängen, jedoch können sie nicht allein von ihr abhängen, denn wir sehen keine direkte Proportion zwischen Urinmenge und Farbstoffausscheidung. Offenbar ist es daneben und

in erster Linie die Wirkung der Narkose auf die Niere selbst, welche diese Hemmung hervorbringt.

Die Narkosewirkung ist jedoch damit noch nicht erschöpft. Gleichzeitig sind auch in den Beziehungen zwischen Gewebe einerseits und Blut-Niere-Harn andererseits starke Veränderungen eingetreten: die Rückwanderung aus dem Gewebe in das Blut bzw. durch das Blut in Niere und Harn ist durch die Narkose tiefgreifend geändert: anstatt der gleichmäßigen Abgabe, wie bei nichtnarkotisierten Tieren, findet hier ein Steckenbleiben der Farbstoffmenge im Gewebe statt, und obwohl inzwischen der Blutspiegel auf Null abgesunken ist, kein entsprechend rasches, reguliertes Nachfließen. Die Speicherung der Niere vollzieht sich hier nicht überwiegend aus dem Gewebe, sondern hauptsächlich aus dem Blute, welches zumal zu Anfang höhere Werte an Farbstoff enthält, als normal, was auf ein verlangsamtes Abfließen aus dem Blute in das Gewebe zu Anfang hindeutet. *Exkretionshemmung* und *Störung* der *Rückwanderung* aus dem *Gewebe* sind also die zwei Hauptfolgen der Inhalationsnarkose für die Niere; dabei ist sicherlich nicht nur an direkte Wirkung der Narkose auf Niere und Gewebe zu denken, sondern ebensosehr an nervöse Einflüsse auf beide, die durch die Narkose vermittelt bzw. ausgelöst werden.

Diese Versuchsreihe ist für uns ein Schulbeispiel, wie vielseitig die Faktoren sind, welche auf die Ausscheidung des Phenolsulfophthalein einwirken können, wie ganz anders wir uns diese Störungen zu denken haben, als bisher. Diese Erfahrungen geben aber auch gleichzeitig die Hoffnung, mit Hilfe der nun erworbenen Kenntnisse eine Analyse in pathologischen Fällen erreichen zu können, die uns die inneren Vorgänge zeigt.

*Zusammenfassung:* Tierversuche lehren, daß die Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins nicht nur eine Sache der Niere ist, sondern in erster Linie der Gewebe, in zweiter Linie sind daran beteiligt die Nieren in Form der Speicherung und der Excretion; beide Vorgänge sind zu trennen. Die Speicherung wird besonders in Anspruch genommen, wenn es sich darum handelt, große Mengen des Farbstoffes rasch aus dem Körper zu entfernen: sie dient der Konzentration des Farbstoffes in der Niere; diese kann jedoch auch ohne Speicherung von der Niere geleistet werden.

---

## Literatur.

[1]) *Bernheim* und *Hitotsumatsu*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien. I. Mitt. Phenolsulfophthalein. — [2]) *Bernheim* und *Schlayer*, 2. Mitteilung. Milchzucker. Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 4/5. — [3]) *Bernheim*, Studien über das Verhalten der Niere nach Inhalationsnarkosen. Arch. f. klin. Chir. **132**. 1. — [4]) *Nonnenbruch*, Über die Wirkung und Anwendung der Diuretica. Dtsch. med. Wochenschr. **26**, 1.

(Aus der inneren Abteilung des Augusta-Hospitals Berlin — Chefarzt: Prof. Dr. *C. R. Schlayer* — und der chemischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin — Direktor: Prof. Dr. *Wohlgemuth.*)

# Histo-hämorenale Verteilungsstudien*).

## 4. Mitteilung.

## (Physiologischer Teil): Yatren.

Von

**Erich Jochmann,**

z. Z. Volontärarzt in Beelitz-Heilstätten.

Mit 5 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 19. Juli 1926.)*

Vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der Studien, die *E. Bernheim*[1, 2]) zusammen mit *M. Hitosumatsu* und *C. R. Schlayer* angestellt hat, um das Verhalten von Phenolsulfophthalein und Milchzucker gegenüber Blut, Gewebe und Nieren zu prüfen. Die sehr interessanten und in vieler Beziehung merkwürdigen Resultate der genannten Autoren regten dazu an, noch weitere Substanzen zu untersuchen, von denen wir wissen, daß sie in kurzer Zeit und fast ausschließlich durch die Nieren den Körper wieder verlassen, um ihre histo-hämorenale Verteilung kennenzulernen. Deshalb habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, auch beim Yatren, das nach den Angaben von *Herzberg*[3]) in $5^1/_2$—6 Stunden durch den Urin wieder quantitativ ausgeschieden wird, den Modus der Ausscheidung in Blut und Harn einem genauen Studium zu unterziehen.

### *Yatrennachweis in Blut und Urin.*

Schon bald nach dem Erscheinen der Herzbergschen Arbeiten ist von anderer Seite versucht worden, durch Abspaltung des Jods — Yatren stellt chemisch bekanntlich eine Jod-oxychinolinsulfosäure dar — den Yatrennachweis im Blut zu führen. Die dabei benutzte Methode von *Blum* und *Grützner*[4]), die bei der Bestimmung des Schilddrüsenjods vortreffliche Dienste leistet, erwies sich jedoch als durchaus ungenügend. Desgleichen hatten anfängliche Versuche meinerseits,

*) Inaug.-Dissertation.

auf feuchtem Wege unter Anwendung von großen Mengen Kaliumpermanganat und Schwefelsäure, oder mittels der bekannten Veraschung im Soda-Salpetergemisch, zum Ziele zu kommen, keinen Erfolg; erst die von v. Fellenbergsche[5]) *) Arbeitsweise lieferte eine geeignete Basis für vorliegende Untersuchungen.

Diese überaus feine Methode, mit der auch *Veil* und *Sturm*[6]) ihre Untersuchungen über den Blutjodspiegel durchgeführt haben, — die genannten Autoren haben in ihrer Publikation eine sehr gute und übersichtliche Darstellung des Analysenganges nach *Fellenberg* gebracht, so daß ich an dieser Stelle darauf nicht weiter einzugehen brauche —, gestattet den Jodnachweis bis zu $^1/_{10\,000\,000}$ g—$^1/_{10}\ \gamma$ in 10 ccm Blut herunter. Es liegt jedoch im Wesen genannter Methodik begründet, daß sie bei Jodwerten, die den Blutjodspiegel um ein Beträchtliches überschreiten — ich mußte mit Jodwerten zwischen 100—1 $\gamma$ in 5 ccm Blut rechnen —, für exakte Bestimmungen zu ungenau arbeitet. Mittels einer Modifikation gelang es mir dann, die Fellenbergsche Arbeitsweise auch zum Nachweis ganz beliebig großer Jodmengen bis etwa Blutjodspiegelwerten herunter geeignet zu machen. Ich werde hierüber an anderer Stelle ausführlich berichten, da meine Modifikation zum Nachweis beliebiger Jodverbindungen anwendbar sein dürfte; hier möchte ich nur kurz die allgemeinen Prinzipien, nach denen ich gearbeitet habe, darlegen.

Es werden 5 ccm Blut unter Zusatz von $1^1/_2$ ccm 50 proz. Kalilauge in einer Eisenschale genau nach den Fellenbergschen Vorschriften verascht; die Asche wird mit 95 proz. Alkohol 3—5 mal extrahiert, die Alkoholextrakte in einer Porzellanschale vereinigt und eingedampft. Der Salzrückstand, der außer geringen Mengen anderer Salze alles Jod als Jodid enthält, wird quantitativ in ein 50 ccm-Erlenmeyerkölbchen übergeführt, das Jodid durch Kochen mit alkalischer Kaliumpermanganatlauge in Jodat verwandelt. Das überschüssige Kaliumpermanganat wird durch Alkohol zu Braunstein reduziert und letzterer, nach Verjagen des restlichen Alkohols durch kurzes Kochen, unter besonderen Vorsichtsmaßregeln abfiltriert. Das klare Filtrat wird zur Vernichtung noch etwa vorhandener geringer Nitritspuren nach Zusatz von Essigsäure und Ammoniumchlorid 5—10 Min. gekocht und nach dem Erkalten mit Jodid und Schwefelsäure in einem bestimmten Verhältnis versetzt. Jodat und Jodid reagieren nun so miteinander, daß die 6fache Jodmenge, die ursprünglich vorhanden war, frei wird. Mit $^n/_{200}$ Na-Thiosulfat wird mit Stärke als Indikator titriert.

*) Ich möchte nicht versäumen, Herrn Dr. *v. Fellenberg* an dieser Stelle nochmals meinen verbindlichsten Dank für die außerordentliche Liebenswürdigkeit auszusprechen, mit der er mich während meines Berner Aufenthaltes im Oktober v. J. in seine nicht leicht zu handhabende Methode eingeführt hat.

Die Veraschung erfolgt also nach *v. Fellenberg*[5]), der weitere Jodnachweis im wesentlichen nach den Angaben von *Bernier* und *Péront*[7]).

Der Yatrennachweis im Urin wird nach denselben Grundsätzen, wie für das Blut angegeben, geführt, nur wird statt mit Kalilauge mit Pottasche — auf 10 ccm Urin 1—1$^1/_2$ ccm konzentrierte Pottaschelösung — verascht.

Bei den Urinen der ersten 2—4 Stunden nach der Yatreninjektion habe ich mir anfangs die Veraschung gespart. Ich habe $^1/_2$—2 ccm Urin mit Wasser verdünnt und gleich mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung gekocht, im übrigen, wie bekannt, weiter verarbeitet. Obwohl zweifellos bei dieser Behandlung, wie ich mich auch durch Vorversuche überzeugt habe, alles Jod aus dem Yatren abgespalten und in Jodat verwandelt wird, man auch bei Kontrollen fast regelmäßig sehr gute Übereinstimmungen erhält, zeigte sich doch im Verlaufe der ganzen Arbeit, daß die so erhaltenen Werte stets niedriger ausfielen, als wenn man die gleichen Urine vorher veraschte.

Die Ursache hierfür sehe ich in nicht zerstörter organischer Substanz, die entweder bei saurer Reaktion Jodat reduziert oder etwas von dem bei der Jodat-Jodid-Reaktion frei gewordenen Jod bindet, so daß es für die Titration verloren geht. Ich habe diesen Fehler, der, wenn man ihn auf die gesamte Jodmenge umrechnet, sich trotz der verschiedenartigen Versuchsbedingungen als sehr konstant erwiesen hat und ca. 8% beträgt, leider erst bemerkt, als ich bereits eine Reihe von Analysengängen erledigt hatte. Diese Harnanalysen habe ich dann auf die Werte umgerechnet, die ich hätte erhalten müssen, wenn ich sämtliche Urine vor der Jodation verascht hätte. Letzteres konnte ich um so unbedenklicher tun, als keines der prinzipiellen Resultate dadurch verändert wurde, und ich bei Untersuchung von 24 Stunden-Urinen tatsächlich Werte gefunden habe, die ca. 8—10% höher liegen, als die von mir in den genannten Analysengängen erhaltenen Werte.

Die Fehlergrenze meiner Modifikation der Fellenbergschen Jodbestimmungsmethode beträgt im Höchstfalle bei exaktem Arbeiten 5%.

Ich möchte noch bemerken, daß ich die von *Herzberg*[3]) für den Urin angegebene Methode, obwohl sie bedeutend einfacher ist als die meine, für die vorliegenden Versuche nicht angewandt habe. *Herzberg* spaltet das Jod aus dem Yatrenmolekül mittels Schwefelsäure und Kaliumpermanganat ab, zerstört das überschüssige Kaliumpermanganat und den gebildeten Braunstein mit Oxalsäure, extrahiert mit Chloroform und bestimmt dann das darin enthaltene Jod titrimetrisch mit Na-Thiosulfat. Eine Titration von in Chloroform gelöstem Jod kann jedoch niemals wirklich exakte Werte ergeben, solche kann man

vielmehr nur zu erhalten hoffen, wenn sich das Jod in wässeriger Lösung befindet und man unter Anwesenheit von Jodid und Stärke titrieren kann. Meine Modifikation erfüllt aber alle diese Bedingungen.

### *Zur Methodik der Versuchsanordnungen.*

Vor jedem Versuch wurde erst der Blutjodspiegel bestimmt. Dies erwies sich auch abgesehen davon, daß man natürlich wissen mußte, wann die Jodkurve wieder auf den Anfangswert abgesunken ist, aus folgenden Gründen als unbedingtes Erfordernis: Einmal waren die gefundenen Blutjodwerte bis auf den von Versuch 1 durchweg höher, als es *Veil* und *Sturm* in München mit 13 $\gamma$-% festgestellt haben, sodann habe ich ganz enorme Steigerungen des Blutjodspiegels unter dem offensichtlichen Einfluß einiger Medikamente beobachtet, auf die ich im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingehen kann, die aber die betreffenden Versuchspersonen absolut ungeeignet für vorliegende Versuche machten.

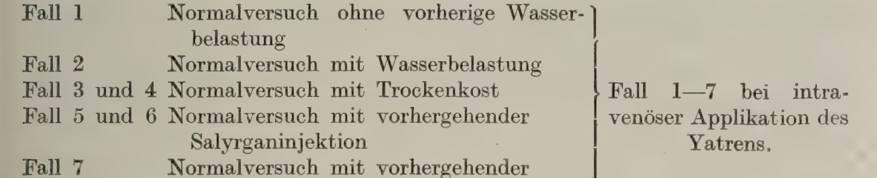
Wurde der Blutjodspiegel als normal — als normal können nach meinen Erfahrungen die Werte 13—50 $\gamma$ % gelten — befunden, injizierte ich genau 20 ccm einer Yatrenlösung, die in 1 ccm 7,724 mg Jod*) enthielt. Ich gab mithin 154,5 mg Jod, gebunden an Oxy-chinolinsulfosäure. Ich entnahm dann Blut 5, 15, 30 Min. 1,2,4,6 Stunden post injectionem. In einer Reihe von Fällen habe ich auch nach 8 und 24 Stunden, in 2 Fällen nach 48 und 72 Stunden Blut entnommen. In den Kurven habe ich die zuletzt genannten Werte nicht angegeben, da ich eine stärkere Beeinflussung des Blutjodspiegels durch das Yatren niemals habe feststellen können. In denselben Zeitfolgen wie beim Blute wurde auch der Urin gewonnen, d. h. also nach 5, 15, 30 Min. 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 Stunden, in 2 Fällen auch nach 48 und 72 Stunden. Es wurde evtl. katheterisiert resp. die Versuche, zumal bei Frauen, ganz mittels Katheterisierens durchgeführt. Auch hier habe ich in den 48 und 72 Stunden-Urinen nur Werte gefunden, wie sie physiologischerweise vorkommen, diese Werte daher bei den betreffenden Urinkurven nicht angeführt. Kleine Änderungen dieses Schemas sind aus den Abbildungen ersichtlich.

Die Jodbestimmung geschah mittels einer Modifikation der Fellenbergschen Methodik, nur die Blutkurve des Intraglutäalversuches ist durchweg nach Original *Fellenberg* gewonnen worden. Desgleichen habe ich die Blutjodspiegelwerte und die Blutwerte von der 2. bis 4. Stunde an häufig nach der Originalmethodik *Fellenbergs* ermittelt. Bedauerlicherweise konnte ich wegen der schon so zahlreichen Blutentnahmen Kontrollen nur in Form von Stichproben machen, dagegen sind die Ergebnisse im Urin durchweg an Hand von Doppelanalysen gewonnen worden.

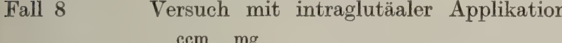
---

*) Angabe der Behring-Werke, die mir dieses Yatren von genau bekanntem Jodgehalt freundlichst zur Verfügung gestellt haben.

Ich verfüge über 8 physiologische Fälle, die sich wie folgt verteilen:



| | | |
|---|---|---|
| Fall 1 | Normalversuch ohne vorherige Wasserbelastung | Fall 1—7 bei intravenöser Applikation des Yatrens. |
| Fall 2 | Normalversuch mit Wasserbelastung | |
| Fall 3 und 4 | Normalversuch mit Trockenkost | |
| Fall 5 und 6 | Normalversuch mit vorhergehender Salyrganinjektion | |
| Fall 7 | Normalversuch mit vorhergehender Euphyllininjektion | |



Fall 8 Versuch mit intraglutäaler Applikation

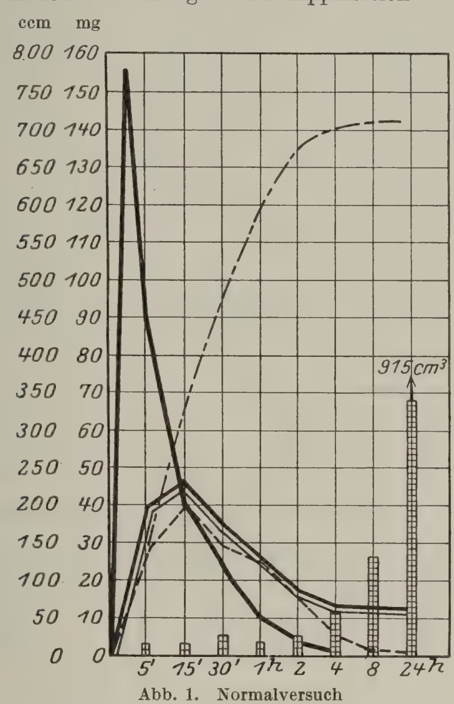




Abb. 1. Normalversuch

*Zeichenerklärung:*

Jodkurve im Blut
„ „ Gewebe
„ „ Harn (additiv)
„ „ Harn (einzeln)
„ „ Urinmenge

Die Zahlen von 10—160 beziehen sich auf die Kurven und geben die Jodwerte in Milligramm an. Die Zahlen von 50—800 geben die Urinmengen in Kubikzentimetern an. Aus dem horizontalen Schenkel sind die Zeiten ersichtlich. Die Milligrammwerte im Blut wurden stets nach dem Seyderhelmschen Koeffizienten, Gesamtblutmenge = 8,65 % des Körpergewichtes, berechnet.

Das Versuchsmaterial stellte mir zum größten Teile Herr Prof. Dr. *Löhe* (Direktor der I. dermatologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses), zum kleineren Teil Herr Prof. Dr. *Schlayer* zur Verfügung. Die Analysen habe ich in der chemischen Abteilung des Rudolf-Virchow-

17*

Krankenhauses (Direktor Herr Prof. Dr. *Wohlgemuth*) verarbeitet. Sowohl Herrn Prof. Dr. *Löhe*, wie ganz besonders Herrn Prof. Dr. *Schlayer* und Herrn Prof. Dr. *Wohlgemuth* bin ich für das außerordentliche Interesse, das sie meinen Versuchen entgegengebracht haben, zu größtem Danke verpflichtet.

### *Versuche.*

Im folgenden gehe ich nun zu den Versuchsanordnungen selbst über und bringe zuerst die Kurven des Normalversuches.

Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf von Blut-, Urin- und Gewebskurven unter normalen Verhältnissen nach intravenöser Injektion von 20 ccm unserer Yatrenlösung, entsprechend 154,5 mg J. Selbstverständlich ist in allen Kurven das schon naturgemäß vorkommende Jod mitenthalten, wie ich auch gleich vorweg für die noch folgenden Kurven bemerken möchte. Bei der Urinkurve spielt dieser Jodwert höchstens für den 8—24 Stunden-Urin eine gewisse Rolle, ist sonst jedoch durchaus zu vernachlässigen, da er nach *Veil* und *Sturm*[6]) nicht mehr als 5—50 $\gamma$-% beträgt, Werte, die mit den von mir festgestellten durchaus übereinstimmen; bei der Blutkurve muß man ihn, wenigstens nach der 1. Stunde, in Betracht ziehen. Da in diesem Falle der Blutjodspiegel 13 $\gamma$-% betrug, die Kurven aber, wie schon gesagt, Milligrammwerte angeben, sind 0,56 mg von den durch die Blutkurve dargestellten Werten abzuziehen, um das aus dem Yatren stammende Jod zu erhalten.

Es befanden sich im Blute von den injizierten 154,5 mg J nach

| | 5 Min. | 15 Min. | 30 Min. | 1 St. | 2 St. | 4 St. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Milligramm. | 87,5 | 40,5 | 22,5 | 8,2 | 3,0 | 0,3 |
| Prozent . . | 56,6 | 26,3 | 14,6 | 5,3 | 1,9 | 0,2 |

im Urin nach

| | 5 Min. | 15 Min. | 30 Min. | 1 St. | 2 St. | 4 St. | 8 St. | 24 St. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Milligramm. | 27,3 | 40,0 | 28,7 | 23,8 | 15,0 | 5,7 | 1,2 | 0,4 |
| Prozent . . | 17,7 | 25,9 | 18,6 | 15,4 | 9,7 | 3,7 | 0,8 | 0,27 |

Betrachtet man die Kurven im einzelnen, so ergibt sich folgendes:

Die Blutkurve zeigt einen ähnlich steil abfallenden Verlauf, wie es beim Phenolsulfophthalein und Milchzucker festgestellt worden ist. Während jedoch bei den eben genannten Stoffen der Nachweis im Blute schon nach einer Stunde nicht mehr gelang, konnte ich hier nach einer Stunde noch 8,2 mg = 5,3% des injizierten Yatrens nachweisen, nach 2 Stunden noch 3 mg = 1,9%. Der 4-Stundenwert —

0,3 mg = 0,2% — kann nicht mehr als sicher angesehen werden, da dieses Jod schon mit Schilddrüsenjod identisch sein kann und ich auch bei den späteren Versuchen in der 4. Stunde stets Werte in Höhe des vorher festgestellten Blutjodspiegels erhalten habe.

Die Urinkurve (Einzelportionen) erreicht ihren maximalen Wert nach 15 Min. (40 mg = 25,9%) und fällt dann verhältnismäßig gleichmäßig ab. Der hohe Wert nach 5 Min. (27,3 mg = 17,7%) erklärt sich zum Teil aus technischen Gründen. Genau zu den angegebenen Zeiten fanden nämlich nur die Blutentnahmen statt, die Urine — in diesem Falle handelt es sich innerhalb der ersten 4 Stunden durchweg um Katheterurin — wurden dann möglichst schnell hinterher entnommen. Diese Verzögerung, die bis zu 2 Min. beträgt, spielt natürlich beim „5 Min.“-Urin eine Rolle, ist später jedoch zu vernachlässigen. Mithin ist also der wirkliche Milligrammwert im 5 Min.-Urin niedriger, im 15 Min.-Urin entsprechend höher einzusetzen. In Tabellenform gebe ich nun noch die Werte der additiven Urinkurve, wobei das eben für den Anfangswert Gesagte zu berücksichtigen ist.

| | 5 Min. | 15 Min. | 30 Min. | 1 St. | 2 St. | 4 St. | 8 St. | 24 St. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Milligramm . . . . | 27,3 | 67,3 | 96 | 119,9 | 134,8 | 140,6 | 141,8 | 142,2 |
| Prozent . . . . . . | 17,7 | 43,6 | 62,2 | 77,6 | 87,3 | 91 | 91,8 | 92,1 |

Es wurden also im Urin von den 154,5 mg Jod 142,2 mg = 92,1% wiedergefunden. Nach 15 Min. haben bereits 43,6%, nach 4 Stunden 91% den Körper verlassen. Der Rest, nur noch ca. 1%, wird in Form eines „Schwanzes“ ausgeschieden, wobei beim 8—24 Stundenwert noch das im Urin normalerweise vorkommende Jod zu berücksichtigen ist. Im ganzen dürfte nach etwa 10 Stunden die Ausscheidung des Yatrens ihr Ende erreicht haben. Die additive Urinkurve verläuft von der 4. Stunde an fast asymptotisch.

Vergleicht man nun die additive Urinkurve mit der Blutkurve, so fällt auf, daß das Asymptotischwerden der Urinkurve in die gleiche Zeit fällt, in der der Yatrennachweis im Blute negativ wird, d. h. in die 4. Stunde. Je höher die Gesamtmenge des Yatrens im Blute ist, desto mehr wird im Urin ausgeschieden. Wenn auch von einer direkten Proportionalität keine Rede sein kann — in diesem Falle dürfte es entweder gar keine oder nur eine Gewebskurve geben, die innerhalb weniger Minuten asymptotisch wird —, so ist doch auffallend, daß nach 15 Min. schon fast die Hälfte des zur Ausscheidung gelangenden Yatrens im Harn wieder erschienen ist und daß, je geringer die Yatrenkonzentration im Blute ist, desto geringer auch die Milligrammausscheidungen in den Einzelportionen des Urins sind, obwohl Blut und Urin in durchaus ungleichmäßigen Zeitabständen auf ihren Jodgehalt hin

untersucht worden sind. Hierdurch steht das Yatren in einem bemerkenswerten Gegensatz zum Phenolsulfophthalein und Milchzucker, da bei diesen Stoffen sich nicht die geringsten Beziehungen zwischen Blutkonzentration und Ausscheidung im Urin haben finden lassen. Ich werde auf diese Dinge noch später einzugehen haben.

Die Gewebskurve ist genau wie bei den von meinen Voruntersuchern benutzten Substanzen errechnet, indem die im Blut und Urin erhaltenen Milligrammwerte addiert und von der Gesamtmenge des injizierten Jods in Abzug gebracht worden sind. Dieser Teil muß sich logischerweise im ,,Gewebe", d. h. im Gesamtkörper einschließlich Nieren, aber ausschließlich Blutbahn befinden. Nach 5 Min. sind 39,2 mg = 25,4%, nach 15 Min. 46,2 mg = 29,9% ins ,,Gewebe" abgewandert. Dann sinkt die Yatrenmenge langsam ab, um in der 4. Stunde nur noch 12,3 mg = 7,9% zu betragen. Von da an verläuft die Gewebskurve, wie die additive Urinkurve, fast asymptotisch.

Im Anschluß hieran seien mir noch folgende Bemerkungen gestattet:

Ich verfüge noch über 6 Normalversuche, bei denen ich nur den 24-Stunden-Urin bzw. den 4-Stunden- und 4—24 Stunden-Urin gesammelt und untersucht habe. Danach schwankt die Ausscheidung des Yatrens normaliter zwischen 83,7% minimal und 93,6% maximal, der Mittelwert beträgt 90,1%. Nun hat man aber bei den Analysen geringe Verluste, die, wie bereits gesagt, bis 5% betragen können. Berücksichtigt man noch diese Fehlergrenze, so wird die Feststellung von *Herzberg*[3]) verständlich, der meint, daß das Yatren stets quantitativ wieder ausgeschieden werde. Obwohl ich die Möglichkeit der praktisch quantitativen Excretion nach meinen Erfahrungen für einzelne Fälle durchaus zugeben muß, zeigen doch vor allem die Ergebnisse meiner Trockenversuche, auf die ich noch zu sprechen kommen werde, daß unter Umständen sogar recht erhebliche Mengen Yatren — ich habe in dem einen Falle nur 62,7% wiedergefunden — im Organismus retiniert werden können. Als Norm kann jedenfalls gelten, daß das Yatren bis auf einen verhältnismäßig sehr geringen Rest durch die Nieren wieder ausgeschieden wird.

Der Jodnachweis im Stuhl ist mir weder vor noch nach der Yatreninjektion gelungen, wobei allerdings gesagt werden muß, daß infolge der relativ sehr großen Beimengung anorganischer Substanzen die Veraschung des Stuhles nicht so glatt verläuft, wie die des Blutes.

Meinen bisherigen Ausführungen dürfte auch deswegen eine gewisse Bedeutung zukommen, weil das Yatren von vielen Seiten als Heilmittel angewandt wird. Wodurch die therapeutische Wirkung bedingt wird, darüber gibt es bisher nur Theorien, vor allem, da man nicht weiß, in welche Organe das Yatren vorzugsweise wandert. bzw. ob überhaupt

eine besondere Bevorzugung bestimmter Organsysteme besteht. Letzteres kann natürlich nur durch Tierversuche geklärt werden. Ich möchte jedenfalls in diesem Zusammenhang auf den Verlauf der Gewebskurve — und ganz ähnliche Kurven zeigen auch die anderen Versuche — und darauf hingewiesen haben, daß normaliter ein, wenn auch sehr geringer Prozentsatz des injizierten Yatrens im Körper zurückbleibt.

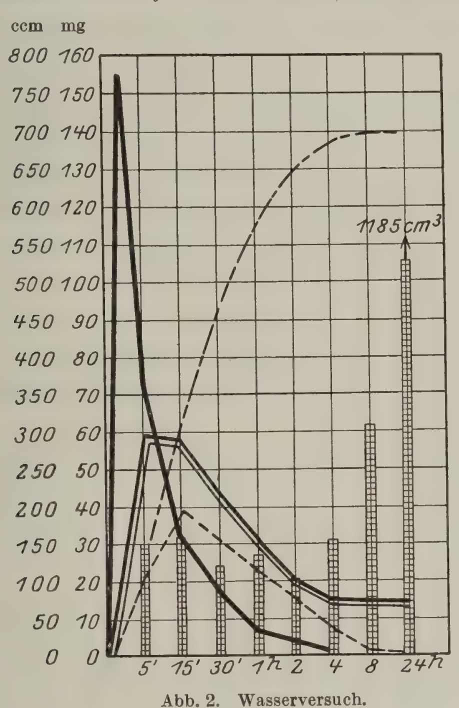



Abb. 2. Wasserversuch.

Die zwischen Heilwirkung und diesen beiden Faktoren sicher bestehenden Beziehungen müssen indes noch weiter geklärt werden.

## 2. *Polyurie.*

Wie meine Voruntersucher am Ph. und M.Z., so habe ich auch am Yatren die Einwirkung einer starken Wasserzufuhr auf die Ausscheidung untersucht. Die Versuchsperson erhielt am Tage vorher 4 l Tee und 2 Stunden vor Versuchsbeginn 2 l Tee zu trinken.

Der Vergleich der erhaltenen Kurven (s. Abb. 2) mit denen des Normalversuches zeigt die prinzipielle Übereinstimmung in den entscheidenden Punkten.

Nach 15 Min. sind auch hier bereits 62 mg = 40,1%, nach 4 Stunden 137,6 mg = 89,1% im Harn wieder erschienen. Von der 4. Stunde ab

verläuft die additive Urinkurve fast asymptotisch, zur selben Zeit wird der Yatrennachweis im Blut negativ, da der jetzt gefundene Wert dem Blutjodspiegel entspricht. Bis zur 24. Stunde weist der Harn dann noch ca. 2 mg Jod auf, im ganzen sind 139,5 mg J = 90,3% wiedergefunden worden.

Eine vermehrte Ausschwemmung hat die Wasserbelastung also nicht zuwege gebracht. Auch eine Abkürzung der Ausscheidung ist nicht eingetreten, höchstens erscheint der Verlauf der Blutkurve etwas steiler als der der entsprechenden Normalkurve. Dadurch und durch die etwas geringere Gesamtausscheidung im Urin innerhalb der ersten 15 Min. — die Differenz beträgt 5 mg — bedingt ist die Gewebskurve höher ausgefallen. Die Gewebskurve selbst ist zweigipflig. Es könnte demnach sein, daß unter dem Reiz, den die starke Wasserabgabe durch die Nieren sicher auf den Gesamtorganismus ausübt, das Yatren besser aus dem Blute in die Gewebe abwandert.

### *3. Oligurie.*

Von den beiden Trockenversuchen, bei denen ich über Blut- und Urinkurven verfüge, greife ich zunächst den einen heraus und bilde ihn ab (Abb. 3).

Eine eigentliche Trockenkost ist in diesem Falle nicht vorhergegangen, jedoch hatte die Versuchsperson innerhalb der letzten 18 Stunden vor und während der ersten 4 Stunden nach Versuchsbeginn nichts getrunken. Das spezifische Gewicht des Urins kurz vor der Injektion betrug 1018.

Vergleicht man die erhaltenen Kurven mit denen der vorhergehenden Versuche, so zeigen sie mancherlei Unterschiede. Im Blute befanden sich, wenn man 1,5 mg natürliches Blutjod jeweils abzieht,

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| nach | 5 | Min. | 87,5 mg | = | 56,6% |
| ,, | 15 | ,, | 54,5 ,, | = | 35,3% |
| ,, | 30 | ,, | 25,5 ,, | = | 16,5% |
| ,, | 1 | St. | 9,5 ,, | = | 6,1% |
| ,, | 2 | ,, | 3,3 ,, | = | 2,1% |
| ,, | 4 | ,, | Blutjodspiegel. | | |

Gegenüber Normal- und Wasserversuch sind die einander entsprechenden Werte also deutlich erhöht, offensichtlich liegt eine Stauung des Yatrens in der Blutbahn vor.

Die entsprechenden Werte im Urin sind folgende:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| nach | 5 | Min. | 12,0 mg | = | 7,8% |
| ,, | 15 | ,, | 30,9 ,, | = | 20% |
| ,, | 30 | ,, | 29,3 ,, | = | 19% |
| ,, | 1 | St. | 27,2 ,, | = | 17,6% |
| ,, | 2 | ,, | 19,4 ,, | = | 12,6% |
| ,, | 4 | ,, | 6,9 ,, | = | 4,5% |
| ,, | 4—24 | ,, | 3,0 ,, | = | 1,9% |

Innerhalb der ersten 15 Min. sind also nur 42,9 mg = 27,8%, d.h. ca. 13 = 16% weniger eliminiert worden als bei den beiden vorhergehenden Versuchen. Dafür liegen die Werte von der 30. Minute ab durchweg höher, so daß noch ca. 8% aufgeholt werden können. Im ganzen sind 128,9 mg = 83,5% wiedergefunden worden.

An der Gewebskurve fällt die fast gleichbleibende Yatrenmenge in der 5. bis 30. Minute auf. Die Differenz zwischen Gipfel und Fuß-

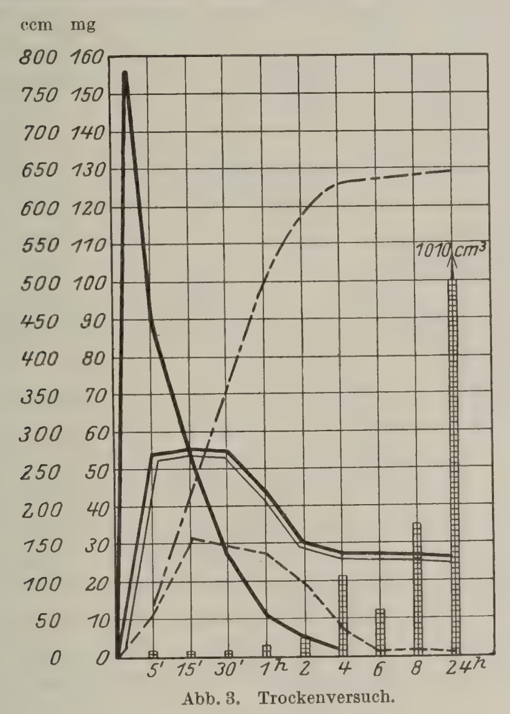



Abb. 3. Trockenversuch.

punkt der Gewebskurve beträgt nur 30 mg, während diese Werte beim Normalversuch 34 mg, beim Wasserversuch 43 mg und beim nächstfolgenden Salyrganversuch gar 86 mg betragen. Umgekehrt wie beim Wasserversuch scheint daher die Austrocknung des Körpers das Eindringen des Yatrens in die Gewebe, aber auch das Wiederherauslösen aus dem Gewebe zu erschweren.

Die Besonderheiten dieser Versuchsanordnung liegen also in einer „Rechtsverschiebung“ (in der Kurvendarstellung) der ausgeschiedenen Milligrammengen in den einzelnen Urinportionen mit verminderter Gesamtausscheidung und in einer Anstauung des Yatrens im Blute.

Ich möchte noch bemerken, daß offenbar eine starke Austrocknung des Körpers notwendig ist, um die oben angegebenen Resultate zu

erhalten. So verfüge ich noch über 2 Trockenversuche, bei denen ich nur den Urin analysiert habe. Die eine Versuchsperson hatte 18 Stunden lang vor dem Versuch nichts mehr getrunken, bei der anderen war eine eintägige Trockenkost vorangegangen. Auch diese beiden Fälle zeigen eine, wenn auch nicht so starke Verringerung der Ausscheidung innerhalb der ersten 15 Min. (46,6 und 53,7 mg), dagegen wird die anfangs im Vergleich zur Norm zu wenig ausgeschiedene Menge in den nächsten Urinportionen restlos nachgeholt, so daß ich in dem einen Fall 93,4%, in dem anderen 92,5% wiedergefunden habe. Das spezifische Gewicht des einen Urins ist vor Versuchsbeginn mit 1018 festgestellt worden, das des anderen ist mir unbekannt.

Ein abweichendes Ergebnis habe ich dagegen bei einem anderen Versuch (2. Trockenversuch mit Blutkurve) erhalten. Die Entwässerung wurde hier durch einen „Wasserstoß" eingeleitet, d. h. am Morgen, 2 Tage vor Versuchsbeginn, erhielt die Versuchsperson eine größere Flüssigkeitsmenge, dann aber nichts mehr zu trinken. Hierdurch wurde erreicht, daß nicht nur die eingeführte Flüssigkeit, sondern noch weit darüber hinaus ausgeschieden wurde. Am folgenden Tage strenge Trockenkost und erst am 3. Tage, als der Urin ein spezifisches Gewicht von 1028 zeigte, Yatreninjektion. Jetzt fand ich innerhalb der ersten 15 Min. in 8 ccm Urin nur 13,8 mg wieder; innerhalb 40 Min. wurden 59,6 mg = 38,5%, im ganzen 96,9 mg = 62,7% (!) ausgeschieden. Die Blutkurve zeigt auch hier eine ganz deutlich ausgeprägte Stauung.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß bei mäßiger Entwässerung des Körpers in der Ausscheidung des Yatrens nur eine „Rechtsverschiebung", d. h. eine Verzögerung in den ersten und stärkere Elimination in den folgenden Urinportionen, eintritt, bei erhaltener normaler Gesamtausscheidung; bei stärkerer Wasserentziehung wird die „Rechtsverschiebung" noch ausgeprägter und insgesamt wird weniger ausgeschieden als normal; bei sehr starker Austrocknung des Körpers wird das Yatren sowohl in den Einzelportionen als auch in der Gesamtmenge ganz bedeutend verschlechtert eliminiert. Zum mindesten in den beiden letztgenannten Fällen zeigt die Blutkurve übereinstimmend erhöhte Jodwerte als Zeichen einer Anstauung des Yatrens in der Blutbahn.

### 4. *Salyrganversuche.*

Wie meine Voruntersucher die Wirkung des Novasurols auf die Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins und Milchzuckers geprüft haben, so habe ich die Beeinflussung der Elimination des Yatrens durch vorhergehende Salyrganinjektion untersucht.

Von meinen beiden Salyrganversuchen gebe ich zunächst den einen wieder und füge wegen der Wichtigkeit, die ich gerade den hierbei

erhaltenen Resultaten zur Erklärung des Ausscheidungsmechanismus überhaupt beimesse, und um eine bessere Vergleichung mit den Ergebnissen der übrigen Versuche zu ermöglichen, die erhaltenen Werte noch in Tabellenform bei.

Es wurden gefunden:

a) im Blut (nach Abzug von 2 mg Blutjod):

| nach | 5 Min. | 15 Min. | 30 Min. | 1 St. | 2 St. | 4 St. | 6 St. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Milligramm. . . | 84,0 | 55,0 | 28,5 | 17,0 | 7,0 | 3,0 | Blutjodspiegel |
| Prozent . . . . | 54,4 | 35,6 | 18,5 | 11,0 | 4,5 | 1,9 | Blutjodspiegel |

b) im Urin:

| nach | 5 Min. | 15 Min. | 30 Min. | 1 St. | 2 St. | 4 St. | 6 St. | 8 St. | 10 St. | 24 St. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Milligramm . . . | 3,2 | 9,9 | 13,7 | 22,9 | 40,0 | 37,9 | 10,5 | 1,9 | 1,2 | 1,1 |
| Prozent . . . . . | 2,1 | 6,4 | 8,8 | 14,9 | 26,0 | 24,6 | 6,8 | 1,2 | 0,8 | 0,7 |
| Urinmenge in Kubikzentimeter . | 50 | 77 | 90 | 154 | 332 | 275 | 134 | 101 | 126 | 431 |

Wie beim Trockenversuch, so haben wir auch hier eine „Rechtsverschiebung“ in der Ausscheidung des Yatrens im Urin, nur ist diese in vorliegendem Falle unverhältnismäßig viel größer. Treppenförmig steigt die Urinkurve an, um erst im 2-Stunden-Wert die höchste Jodmenge aufzuweisen (40 mg = 26%!). Im 4-Stunden-Urin sind noch 37,9 mg = 24,6%, im Urin der 4. bis 6. Stunde 10,5 mg = 6,8% enthalten. Während sonst die Ausscheidung nach 4 Stunden praktisch beendet ist, ist es hier erst nach 6 Stunden der Fall. Die additive Urinkurve erscheint gegenüber den vorhergehenden Versuchen im ganzen nach rechts verrückt. Besonders instruktiv tritt die durch das Salyrgan bewirkte Änderung des Ausscheidungsmodus im Harn hervor, wenn man diesen Versuch mit denen vergleicht, bei welchen gleichfalls die Menge des Urins in den Einzelportionen eine verhältnismäßig große ist, nämlich dem Wasser- und Euphyllinversuch. Ich stelle daher die bei der Wasserbelastung im Urin erhaltenen J-Werte nochmals in Tabellenform zusammen.

Es wurden beim Polyurieversuch im Urin gefunden:

| nach | 5 Min. | 15 Min. | 30 Min. | 1 St. | 2 St. | 4 St. | 8 St. | 24 St. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Milligramm. . . | 23,3 | 38,7 | 31,1 | 22,0 | 15,2 | 7,3 | 1,5 | 0,4 |
| Prozent . . . . | 15,1 | 25,0 | 20,1 | 14,2 | 9,9 | 4,7 | 1,0 | 0,3 |
| Urinmenge in Kubikzentimeter | 150 | 160 | 123 | 134 | 97,5 | 157 | 309 | 1185 |

Merkwürdig ist, daß die Yatrenkonzentration beim Salyrganversuch in den Urinen der 15. Minute bis zur 4. Stunde nur unerheblich voneinander abweicht — die Schwankungen liegen zwischen 12,1 mg-% minimal und 15,2-mg-% maximal —, während sonst zwischen Urin- und Yatrenmenge nicht die geringsten Beziehungen bestehen. Gerade in dieser Konstanz der Konzentrierung, die lebhaft an die von Schrumpfnieren produzierten Urine erinnert — große Harnmengen bei niedrigem

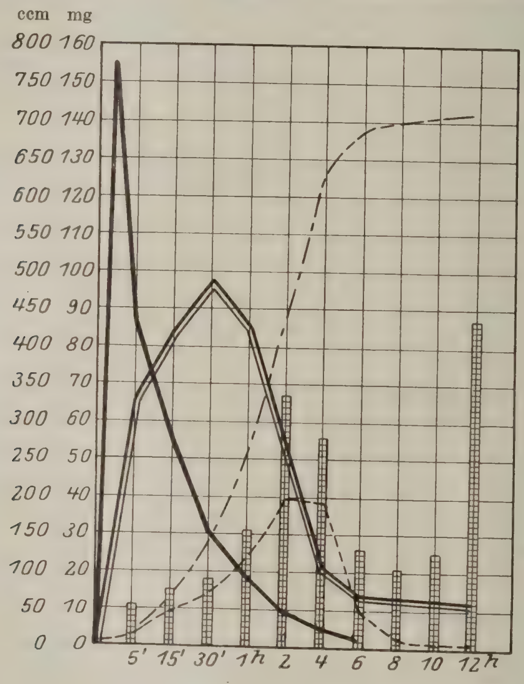



Abb. 4. Salyrganversuch.

spez. Gewicht —, erblicke ich im Verein mit der trotz der kräftigen Diurese vorhandenen starken Verzögerung der Ausscheidung in den ersten Urinportionen einen erneuten Beweis für die toxische Wirkung der Hg-Komponente des Salyrgans auf die Nierenepithelien. Auffallenderweise hat in diesem Versuch die Gesamtausscheidung nicht gelitten, habe ich doch im ganzen 142,6 mg = 92,3% wiedergefunden.

Die Blutkurve zeigt alle Zeichen einer „Stauung", die hier noch deutlicher in Erscheinung tritt als beim Trockenversuch. Besonders von der 30. Minute ab liegen die erhaltenen Werte prozentualiter beträchtlich höher als bei sämtlichen übrigen Blutkurven; nach 4 Stunden, wo ich nach intravenöser Injektion sonst stets wieder dem normalen Blutjodspiegel entsprechende Werte erhalten habe, lassen sich noch

3 mg = 1,9% nachweisen, und erst in der 6. Stunde hat alles Yatren die Blutbahn verlassen. Wie man sieht, fällt auch bei diesem Versuch das Asymptotischwerden der additiven Urinkurve mit dem Negativwerden des Yatrennachweises in der Blutbahn zusammen.

Auch die Gewebskurve muß natürlich einen ganz anderen Verlauf zeigen als sonst. Sie steigt steil hoch, weist nach 30 Min. einen ausgesprochenen Gipfelpunkt auf und fällt dann ebenso steil wieder ab, um von der 6. Stunde an mehr oder weniger asymptotisch zu verlaufen.

Ich habe noch zu bemerken, daß für den Ausfall dieser Versuchsanordnung von großer Wichtigkeit zu sein scheint, in welchem Zeitabstand nach der Salyrganinjektion man das Yatren appliziert. In dem eben besprochenen Versuch betrug diese Zeitdifferenz $1^3/_4$ Stunden.

In der zweiten hier nicht abgebildeten und in noch einer dritten Versuchsanordnung, bei der ich jedoch nur über die Urinkurve verfüge, habe ich zwar die für die Salyrganversuche charakteristische ,,Rechtsverschiebung" und das treppenförmige Ansteigen der Milligrammengen Jod in den ersten Einzelportionen wiedergefunden, indes wurde in diesen beiden Fällen der Gipfel der Einzel-Urinkurve bereits nach einer Stunde erreicht und, obwohl innerhalb der ersten Stunde prozentualiter bedeutend mehr ausgeschieden worden war als bei dem abgebildeten Versuch (56% und 51,5% gegenüber 32,2%), konnte doch in diesen beiden Fällen die Differenz der ersten Stunde gegenüber der Norm — im Mittel ca. 37 mg — nicht annähernd mehr aufgeholt werden, so daß insgesamt weniger eliminiert worden ist (78% und 75,8% gegenüber 92,3%). In beiden Fällen war das Salyrgan genau 55 Min. vor der Yatreninjektion auf intravenösem Wege appliziert worden. Zu dieser Zeit war die Diurese bereits kräftig in Gang gekommen.

Zusammenfassend können wir über die Wirkung des Salyrgans auf die Ausscheidung des Yatrens also sagen, daß trotz starker Diurese die Elimination bedeutend verschlechtert wird. Es liegt nahe, zu denken, daß die Nieren augenscheinlich die Fähigkeit verloren hätten, die injizierte Substanz entsprechend dem Angebot aus der Blutbahn auszuscheiden, so daß in der Mengenausscheidung in zeitlicher Hinsicht eine starke Verzögerung eintreten muß, bei erhaltener quantitativer Ausscheidung in dem einen Falle.

Vergleicht man diese Feststellungen mit der Wirkung des Novasurols auf Phenolsulfophthalein und Milchzucker, so findet man besonders beim Ph. weitgehendste Übereinstimmung.

### 5. *Euphyllinversuch.*

Das bei den Salyrganversuchen erhaltene Ergebnis regte dazu an, den Modus der Ausscheidung beim Yatren auch unter der Wirkung anderer Diuretica zu studieren. Ich wählte aus der Gruppe der Purin-

körper das Euphyllin, von dem wir besonders durch die Untersuchungen von *Litzner, Bernheim* und *Schlayer*[8]) wissen, daß es die Elimination verschiedener körpereigener und körperfremder Stoffe zu beschleunigen vermag. Bei diesem Versuch wurden genau $^3/_4$ Stunde vor der Yatreninjektion 2 ccm in Form der käuflichen Euphyllinampulle intravenös gegeben. Die erhaltenen Resultate weisen jedoch im Blut wie im Urin eine derart weitgehende Übereinstimmung mit den beim Wasserversuch gewonnenen Werten auf, daß man die Kurven ohne weiteres für einander einsetzen könnte. Ich kann daher von einer besonderen Besprechung dieser Versuchsanordnung Abstand nehmen, alles beim Wasserversuch Gesagte gilt auch für den Euphyllinversuch. Es ist besonders bemerkenswert, daß das Yatren durch vorhergehende Euphyllininjektion nicht verbessert ausgeschieden wird, im Gegensatz zu Milchzucker und Jodkali. (Vgl. die Arbeit der obengenannten Autoren.)

### 6. *Intraglutäalversuch.*

Um nun auch die Ausscheidungsverhältnisse des Yatrens nach nicht intravenöser Applikation untersuchen zu können, spritzte ich 20 ccm meiner Yatrenlösung intraglutäal, und zwar jederseits 10 ccm*). Die dabei erhaltenen Kurven zeigt die Abbildung.

Die Blutkurve zeigt ihren höchsten Wert bereits nach 15 Min — 5 Min. post injectionem habe ich kein Blut entnommen —, zu dieser Zeit fanden sich bereits 17,1 mg = 11% der injizierten Menge im Blute kreisend vor. Dann sinkt die Kurve in der ersten Stunde langsam ab, so daß der 1-Stunden-Wert sich auf 12,5 mg stellt. Nach 2 Stunden ist der Blutwert bereits auf 3,5 mg, nach 4 Stunden auf 1 mg gefallen, der 6-Stunden-Wert entspricht genau dem vorher bestimmten natürlichen Blutjod = 1,5 mg.

Die Urinkurve zeigt ihre höchsten Werte in der 1-Stunden- (49,5 mg= 32%) und in der 2-Stunden-Portion (39,4 mg = 28%). Nach 5 und 15 Min. ist trotz Katheterisierens kein Urin erhältlich gewesen. Nach 4 Stunden sind 133,4 mg = 86,4%, nach 6 Stunden 137,4 mg = 88,9% ausgeschieden. Nach der 6. Stunde erscheinen im ganzen noch 3,2 mg Jod im Urin. Insgesamt sind 140,5 mg = 91% im Harn wiedergefunden worden. Die Ausscheidung des Yatrens dürfte in der 12. bis 14. Stunde ihr Ende erreicht haben.

Vergleichen wir die additive Urinkurve und die Blutkurve, so zeigt sich auch hier wieder die prinzipielle Übereinstimmung zwischen der Anwesenheit des Yatrens im Blut und seiner Excretion im Urin.

Der einzige Unterschied dieses Versuches gegenüber dem vorhergehenden — mit Ausnahme des Salyrganversuches, bei dem be-

*) Es trat dabei ein ganz leichter Kollaps, rasch vorübergehend, ein. Lokal keinerlei nennenswerte Erscheinungen, keine Temperatur.

sondere Verhältnisse vorliegen — besteht darin, daß eine Verschiebung um etwa 2 Stunden eingetreten ist. Während dort bereits nach 4 Stunden der normale Blutjodspiegel erreicht war, ist dies hier erst, wie bei dem abgebildeten Salyrganversuch, nach 6 Stunden der Fall, während dort der Übergang der additiven Urinkurve in den mehr oder weniger asymptotischen Verlauf in die 2. bis 4. Stunde fällt, ist es hier die 4. bis 6. Stunde.

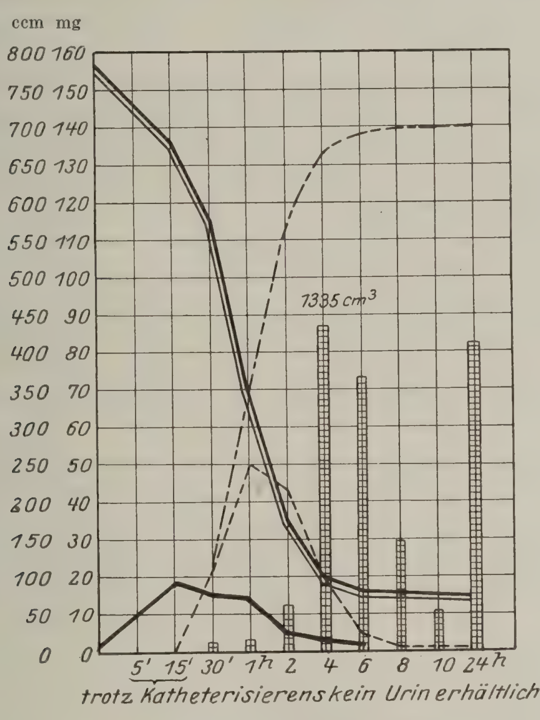



Abb. 5. Intraglutäalversuch.

Die Gewebskurve zeigt einen überaus steilen Abfall, da ja das gesamte injizierte Yatren anfangs in ihr mitenthalten ist.

### *Vergleichende Zusammenstellung der beim Yatren, Phenolsulfophthalein und Milchzucker erhaltenen Resultate. Schlußfolgerungen.*

Fassen wir die gesamten bisherigen Ergebnisse zusammen und vergleichen sie mit den beim Phenolsulfophthalein und Milchzucker erhaltenen Resultaten, so ergibt sich folgendes:

Nach Injektion von Yatren, entsprechend 154,5 mg Jod, ist bei intravenöser Applikation nach 4 Stunden, bei intraglutäaler Applikation nach 6 Stunden der Normal-Blutjodspiegel erreicht, d. h. also

kein Yatren mehr in der Blutbahn nachweisbar. Wollte man die Abwanderung aus dem Blut nach intravenöser Injektion in ein Schema bringen, so könnte man etwa folgendes sagen: Nach 5 Min. ist von der injizierten Substanz noch etwa $^1/_2$, nach 15 Min. $^1/_4$, nach 30 Min. $^1/_8$, nach einer Stunde $^1/_{16}$, nach 2 Stunden $^1/_{48}$ nachweisbar, nach 4 Stunden entsprechen die gefundenen Jodwerte dem Blutjodspiegel. Unter den verschiedenen Modifikationen konnte beim Trockenversuch eine Stauung, beim Salyrganversuch eine Stauung und längere Anwesenheit des Yatrens im Blute nachgewiesen werden.

Demgegenüber waren beim Ph. nach 5 Min. nur 21,3%, nach 15 Min. 14%, nach 30 Min. 3,6%, beim Milchzucker nach 5 Min. zwischen 27 und 48%, nach 30 Min. ca. 10% (außer Novasurolversuch) nachweisbar; nach 60 Min. war der Nachweis beider Substanzen im Blute in allen Fällen negativ geworden.

Es zeigt sich also beim Yatren gegenüber den eben genannten Substanzen der wichtige Unterscheid, daß

1. die zu den entsprechenden Zeiten untersuchten prozentualen Werte bedeutend höher liegen, die Blutkurve beim Yatren also weniger steil verläuft,

2. das Yatren beträchtlich länger in der Blutbahn nachweisbar bleibt.

Betrachtet man nun die von mir erhaltenen *Urin*kurven, so stimmen sie mit Ausnahme des Salyrgan- und Intraglutäalversuches darin überein, daß die absolut höchste Milligrammenge im 15-Min.-Urin enthalten ist; dann fällt die Kurve ziemlich gleichmäßig bis zur 4. Stunde hin ab, und von diesem Zeitpunkt ab werden nur noch minimale Mengen ausgeschieden.

Die Urinkurven beim Ph. ergeben den höchsten Wert teilweise in der 15-Min., teilweise in der 30-Min.-Urinportion. Beim M.Z. ist der 15 Min.-Wert stets in dem von 30 Min. mitenthalten, so daß hier ein genauer Vergleich nicht stattfinden kann. Der weitere Verlauf der Urinkurven zeigt besonders beim Ph. weitgehende Übereinstimmung, beim Milchzucker erscheint demgegenüber die Ausscheidung protrahiert und unregelmäßig.

Vergleicht man jetzt die beim Yatren erhaltenen additiven Urinkurven miteinander, so zeigen sie sämtlich charakteristische Merkmale. In leicht „s“förmiger Krümmung steigen sie steil empor, am steilsten beim Intraglutäalversuch, um zwischen der 2. und 4. Stunde umzubiegen — beim Intraglutäal- und Salyrganversuch 2 Stunden später — und dann mehr oder weniger asymptotisch zu verlaufen. Letzteres fällt stets mit dem Negativwerden im Blut zusammen.

Beim Ph. finden wir gleichfalls eine steil aufschießende additive Urinkurve, am steilsten auch hier nach nicht intravenöser Injektion (Sub-

cutanversuch), deren Umschlagspunkt in der 2. bis 4. Stunde liegt. Es sind hier nach 15 Min. im Mittel 29,76% ausgeschieden worden, nach 2 Stunden 79,78%, nach 8 Stunden 86%. Yatren und Ph. weisen also eine ganz überraschende Ähnlichkeit ihres Ausscheidungsmodus auf. Die additive Urinkurve beim M.Z. verläuft demgegenüber bedeutend unregelmäßiger. Hier sind nach 30 Min. erst 21—31% der injizierten Menge ausgeschieden, nach 2 Stunden zwischen 50 und 60%.

Die Unterschiede der von mir erhaltenen *Gewebs*kurven sind bereits bei den Einzelversuchen genügend besprochen worden, so daß ich hier nicht mehr darauf zurückzukommen brauche. Gegenüber Ph. und M.Z. ist die Spanne zwischen Gipfel und Endpunkt ganz bedeutend geringer (Ausnahme: Salyrganversuch). Bedingt ist dieses durch die im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen bedeutend höhere Blutkonzentration und die etwas bessere Ausscheidung im Urin innerhalb der ersten 15 Min. Während beim Ph. im Durchschnitt bis zu $^3/_4$, beim M.Z. etwas weniger der injizierten Substanz sich im Gewebe befanden, beträgt diese Zahl für das Yatren nur ca. $^1/_3$. Lediglich beim abgebildeten Salyrganversuch nähert sich der Gewebshöchstgehalt mit 63,2% den beim Ph. und M.Z. erhaltenen Werten.

Alles in allem kann man also in bezug auf die Form der beim Ph., M.Z. und Yatren erhaltenen Kurven weitgehende prinzipielle Übereinstimmung feststellen, wenn auch natürlich im einzelnen Abweichungen , wie wir gesehen haben, bestehen. Der einzig bedeutsame Unterschied scheint mir nur in der zeitlichen Koinzidenz des Negativwerdens des Yatrens im Blut mit dem Asymptotischwerden der dazugehörigen additiven Urinkurven und den daraus zu ziehenden Schlüssen zu liegen.

Die am Ph. und M.Z. ausgeführten Untersuchungen haben ergeben, daß der Ausscheidungsmodus der injizierten Substanz ein sehr komplizierter ist. Es handelt sich nicht um eine einfach hämorenale, sondern um eine histo-hämo-renale Angelegenheit. Der größte Teil des eingespritzten Körpers wandert zunächst in die ,,Gewebe''. Der hier gespeicherte Stoff wird dann, offenbar unter Vermittlung der Blutbahn als Transportweg, durch die Nieren wieder ausgeschieden, der Grad dieser Abwanderung wird durch die Gewebskurve veranschaulicht. Zu Zeiten, in denen im Blut nichts mehr von der injizierten Substanz nachweisbar ist, erscheinen noch relativ sehr große Mengen im Harn.

Wie liegen nun die Verhältnisse beim Yatren?

Auch hier stellt der Ausscheidungsmodus nicht einen rein hämorenalen, sondern einen histo-hämo-renalen Vorgang dar. Etwa $^1/_3$ wandert zunächst in die ,,Gewebe'', um dann von hier, wahrscheinlich entsprechend der sinkenden Konzentration des Yatrens im Blut, wieder an die Blutbahn abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Daß unter ,,Gewebe'' auch hier der ganze Körper aus-

schließlich Blutbahn verstanden werden muß, und daß das Yatren, soweit es zur Ausscheidung gelangt, sich nicht etwa sofort in der Niere anhäuft, können wir aus der sonstigen Analogie mit dem Phenolsulfophthalein und der relativ sehr langen Anwesenheit der Oxychinolinsulfosäure in der Blutbahn schließen, wird im übrigen aber natürlich erst durch Tierversuche analog den vorstehenden *Bernheims* noch zu erweisen sein.

Faßt man den eigentlichen renalen Vorgang ins Auge, so muß man offenbar auch hier trennen in Speicherung und Excretion. Daß es sich nicht um eine reine Filtration handeln kann, beweist die Unbeeinflußbarkeit der Ausscheidung des Yatrens beim Wasser- und Euphyllinversuch. Besonders aber ist der Ausfall der Salyrganversuche nach dieser Richtung hin wichtig. Die Blutkurve zeigt dabei keinen steileren Verlauf, sondern im Gegenteil, es tritt eine deutliche Stauung zutage. Die Abwanderung des Yatrens in die Gewebe, mithin also auch in die Niere, erfolgt nicht nur vollkommen normal, sondern der erreichte Höchstgehalt im Gewebe ist fast doppelt so hoch wie gewöhnlich.

Offenbar handelt es sich auch hier — man vergleiche das beim Ph. und M.Z. über die Novasurolwirkung in den betreffenden Originalarbeiten Gesagte mit meinen Resultaten bei den Salyrganversuchen — um eine Excretionshemmung, bedingt durch die toxische Wirkung des Hg auf die Nierenepithelien.

Haben wir also nach dem eben Angeführten allen Grund, den Absonderungsvorgang durch die Nieren auch beim Yatren in Speicherung und Excretion zu trennen, so ist weiter die Frage zu prüfen, in welchem Abhängigkeitsverhältnis diese Faktoren von der Konzentration des Yatrens im Blute stehen. Da ist es nun sehr auffällig, und hierin erblicke ich, wie bereits öfter bemerkt, einen sehr wichtigen Unterschied gegenüber dem Ph. und M.Z., daß der Yatrennachweis im Blute erst zu der Zeit negativ wird, in der bereits bis auf $1^1/_2$ bis höchstens 3% alles, was überhaupt ausgeschieden wird, im Harn wieder zum Vorschein gekommen ist, so daß das Asymptotischwerden der additiven Urinkurven mit dem Negativwerden in der Blutbahn zeitlich zusammenfällt. Ja, nicht nur das letztere ist der Fall, wir können auch mit einiger Vorsicht sagen, je höher der Yatrenspiegel des Blutes ist, um so größere Yatrenmengen werden durch den Urin ausgeschieden, im Gegensatz zum Ph. und M. Z., bei denen sich nicht die geringsten Beziehungen zwischen Anwesenheit im Blute und Ausscheidung im Urin haben feststellen lassen. Dies gilt indes nur bei *intravenöser* Applikation des Yatrens. Der Intraglutäalversuch zeigt uns, daß die zwischen Yatrenspiegel des Blutes und der Ausscheidung im Urin bestehenden Beziehungen keineswegs ohne weiteres kausaler Natur sind, daß vielmehr auch weitgehende Unabhängigkeit voneinander

möglich ist. Alle Versuche stimmen dagegen in dem wichtigen Punkte überein, daß mit dem Normalwerden des Blutjodspiegels die Elimination des Yatrens im Urin praktisch beendet ist.

Es bliebe noch zu untersuchen, wodurch die so bedeutend längere Anwesenheit des Yatrens in der Blutbahn gegenüber Ph. und M.Z. erklärt werden könnte. Da scheint mir folgendes bemerkenswert zu sein: Phenolsulfophthalein reagiert basisch, Milchzucker neutral, Yatren aber ist ein schwach saurer kristalloider Körper von großer Diffusibilität. Die kolorimetrische Bestimmung mit Komparator ergibt nach einer Mitteilung der Behringwerke $p_H = 2{,}7$. Dieser Wert kann nur als angenähert gelten, da wegen der Eigenfarbe des Yatrens die kolorimetrische Bestimmung natürlich ungenau ist, genügt aber zur ungefähren Orientierung über den Aciditätsgrad der von mir verwandten Lösungen. An Hand von 18 Farbstoffen haben nun *Anneliese Wittgenstein* und *Hans Adolf Krebs*[9]) gefunden, daß die von ihnen untersuchten 7 basischen Farbstoffe bedeutend schneller — in 1—2 Stunden — aus der Blutbahn verschwunden waren als die 11 sauren Farbstoffe, die beträchtlich länger im Blut nachgewiesen werden konnten (5 Stunden bis zu 2 Monaten). Den Grund dafür sehen die genannten Autoren darin, daß die basischen Farbstoffe vom Körpereiweiß bedeutend besser absorbierbar seien als die sauren. Es liegt demnach also nahe, in der sauren Reaktion des Yatrens den Hauptfaktor für dessen längere Nachweisbarkeit im Blute gegenüber Ph. und M.Z. zu sehen; desgleichen ließen sich auch der im ganzen so viel flachere Verlauf der Blut- und Gewebskurve vom Yatren gegenüber denen der beiden anderen Stoffe dadurch erklären. *Wittgenstein* und *Krebs* sind der Auffassung, ein Gesetz gefunden zu haben, das Allgemeingültigkeit beansprucht. Sollte sich das bestätigen, so könnte man sich die Blut- und Gewebskurven beim Yatren als Resultante folgender Faktoren vorstellen:

1. Wären sie bedingt durch die Affinität der Oxychinolinsulfosäure gegenüber dem Gewebe, wobei vor allem die saure Reaktion verbunden mit der kristalloiden Beschaffenheit und großen Diffusibilität für die Beziehungen zwischen Blut und Gewebe maßgebend sein dürften.

2. Ist der Grad der Elimination durch die Nieren, wie ich ausführlich gezeigt zu haben glaube, von hervorragendstem Einfluß.

## *Zusammenfassung.*

Es werden die Ausscheidungsverhältnisse des Yatrens im Blut und Urin nach Yatreninjektion entsprechend 154,5 mg Jod, unter verschiedenen Bedingungen an herz- und nierengesunden Menschen untersucht. Es wurden unter normalen Verhältnissen im Urin nach 15 Min. 43%, nach 4 Stunden 91%, nach 24 Stunden 92% wiedergefunden. Die Ausscheidung im Harn vollzieht sich nach sehr konstant arbeitenden

Gesetzen, sie wird durch Polyurie nicht verbessert, dagegen durch Trockenkost verschlechtert. Euphyllin verbessert auch nicht, trotz Polyurie, dagegen verschlechtert Salyrgan, wobei die Elimination in den Einzelurinportionen zeitlich sehr stark nach rückwärts verschoben erscheint. Durch intramuskuläre Injektion wird die Ausscheidung etwas verlängert, im Endergebnis aber nicht verschlechtert. Es zeigt sich eine erstaunliche Übereinstimmung der erhaltenen Kurven mit denen, die beim Phenolsulfophthalein und Milchzucker gewonnen worden sind. Eine bedeutendere Abweichung zeigt nur die Blutkurve, die flacher verläuft und erst negativ wird, wenn die Elimination durch die Nieren praktisch beendet ist. Auch die Ausscheidung des Yatrens ist ein histo-hämorenaler Vorgang. Ein gewisser Teil (geringer als beim Ph. und M.Z.) wandert zunächst in die Gewebe, wird dann entsprechend der sinkenden Yatrenmenge im Blut wieder vom Gewebe ans Blut abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zum Ph. und M.Z. haben sich gewisse Beziehungen zwischen dem Gesamtgehalt des Blutes an Yatren und seiner Elimination im Urin eruieren lassen. Sie gehen vor allem dahin, daß immer dann, wenn der Blutjodspiegel zur Norm gesunken ist, auch das Yatren im Urin so gut wie ausgeschieden ist. Neben anderen Faktoren scheint der Hauptgrund für die bedeutend längere Anwesenheit des Yatrens in der Blutbahn gegenüber Ph. und M.Z. in der sauren Reaktion der Jodoxychinolinsulfosäure zu liegen, während Ph. basisch und M.Z. neutral reagieren.

Der eigentliche Absonderungsvorgang in den Nieren zerfällt, wie beim Ph. und M.Z. in Speicherung und Excretion.

## Literatur.

[1]) *Bernheim* und *Hitosumatsu*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien. I. Mitt. Phenolsulfophthalein. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 3. 1925. — [2]) *Bernheim* und *C. R. Schlayer*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien. II. Mitt. Milchzucker. Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 4/5. 1925. — [3]) *Herzberg, K.*, Bakteriologische und physiologisch - chemische Untersuchungen mit 0-Oxyjodsulfon - Benzolpyridin (Yatren). Ein Beitrag zur Reizkörpertherapie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 37, S. 1830ff. — [4]) *Blum* und *R. Grützner*, Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**, 429ff. 1913; **91**, 393ff. 1914. — [5]) *Fellenberg*, Biochem. Zeitschr. **139**, 371. 1923; **142**, 246. 1923; **152**,116.1924.) — [6]) *Veil, W. H.*, und *A. Sturm*, Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **147**, 3/4. 1925. — [7]) *Bernier, R.*, und *G. Péron*, Dosage précis de petites quantités d'iodures etc. Journ. de pharmacie et de chim. **3**, Reihe 7, S. 242. 1911; **4**, Reihe 7, S. 151. 1911. — [8]) *Litzner, St., E. Bernheim* und *C. R. Schlayer*, Studien über die Diurese beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. **98**, H. 1/4. 1924. — [9]) *Wittgenstein, Anneliese*, und *Hans Adolf Krebs*, Über die Abwanderung intravenös eingeführter Farbstoffe aus dem Blutplasma. Klin. Wochenschr. **5**, Nr. 8. 1926.

(Aus der inneren Abteilung des Augusta-Hospitals Berlin. — Chefarzt Professor Dr. *C. R. Schlayer.*)

# Histo-hämorenale Verteilungsstudien[1]).

## 5. Mitteilung.

## (Physiologischer Teil): Kreatinin.

Von

**O. Heesch und R. Tscherning.**

Mit 11 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 19. Juli 1926.*)

In der ersten Reihe der Untersuchungen über die Verteilung intravenös injizierter Stoffe verwandten auf Anregung *Schlayers Bernheim* und *Hitotsumatsu* das Phenolsulfonphthalein und den Milchzucker, *Jochmann* das Yatren. Diese Stoffe sind praktisch als *körperfremd* zu betrachten. Bei ihnen bot die Sicherheit des quantitativen Wiederfindenmüssens der injizierten Menge am Ende des Versuches Gewähr für die Exaktheit der Untersuchung. Auf einen weit schwankenderen Boden begeben wir uns aber, bei Verteilungs- und Ausscheidungsstudien eines *physiologischer* Weise im Organismus in erheblichen und veränderlichen Mengen vorhandenen Stoffes, wenn es sich um ein Wiederaufsuchen der künstlich vermehrten Menge dieses Stoffes handelt.

Für unsere Zwecke der Verteilungsstudien an einem körpereigenen Stoffe erschien uns zunächst das Kreatinin deswegen am geeignetsten, weil es einmal genügend sicher erprobte Nachweismethoden dieses Stoffes gibt, und 2. weil seine physiologischen Schwankungen bei zweckmäßiger Versuchsanordnung relativ gering sind und beim kurzdauernden Versuch kaum ins Gewicht fallen, wie wir durch entsprechend Voruntersuchungen feststellen konnten.

Auf die Eigenschaften des Kreatinins, die Art und den Ort seiner Bildung, sein Verhalten im gesunden und kranken Organismus, mit Ausnahme der unsere Fragestellung berührenden Verhältnisse soll hier nicht eingegangen werden. Wir begnügen uns mit dem Hinweis auf die einschlägigen Arbeiten von *Feigl, Bürger* und zahlreichen anderen in- und ausländischen Autoren. Versuche, die Aufspeicherung im Blut und

---

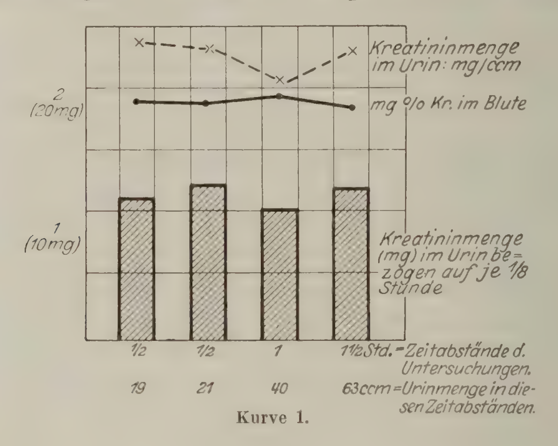
[1]) Die Versuche wurden mit Hilfe der von der Ella Sachs-Plotz-Stiftung gewährten Unterstützung durchgeführt.

die Art der Ausscheidung des Kreatinins als Grad einer gestörten Nierenfunktion zu bewerten sind von *Neubauer*, *Rosenberg* und anderen gemacht worden. Sie stimmen in vielem überein, in manchem widersprechen sie sich.

### *1. Versuche beim Menschen.*

A.

Der Blutspiegel des Kreatinins bei der gleichen Person und gleichmäßiger Ernährung ohne besondere Fleischzulagen ist im Laufe des Tages ziemlich der gleiche. Er steigt nur wenig bei besonderer körperlicher Tätigkeit (*Feigl*). Ebenso ist innerhalb der zur Untersuchung verwandten Vormittagsstunden der Urinkreatiningehalt bezogen auf gleiche Zeitabschnitte ungefähr derselbe. Der prozentuale Gehalt schwankt




Kurve 1.

nach den jeweiligen Urinmengen. Unsere Nüchternwerte im Blute bewegten sich bei der Untersuchung verschiedener Personen zwischen 1,4 und 1,9 mg-%. Die niedrigsten Werte wiesen längere Zeit fleischfrei ernährte Individuen auf. Kurve 1 gibt die Blut- und Urinverhältnisse bei ein und demselben Individuum mit fortlaufend gemischter Ernährung wieder.

B.

Nach diesen Voruntersuchungen waren wir berechtigt, auf Grund der Konstanz der Verhältnisse von Blut- und Urinwerten bei den gegebenen Umständen die Ausscheidung einer injizierten Kreatininmenge beim normalen Menschen einer bestimmten Berechnung zu unterziehen.

Eingespritzt wurde intravenös 400 mg Kreatinin in 10 ccm Wasser gelöst. Wir verwandten in allen Fällen das von *Neubauer* empfohlene Bayersche Ilun [Kreatininum purissimum[1])]. Die Zeitabstände der jeweiligen Blut- und Urin-

[1]) Für die freundliche Überlassung sind wir den Bayerischen Farbwerken zu besonderem Dank verpflichtet.

entnahmen waren: erste Entnahme 30 resp. 60 Minuten nach Beginn der Untersuchung, darauf Injektion des Kreatinins, sodann 5, 15, 30, 60 (und 120) Minuten nach der Injektion. Entnommen wurden regelmäßig 10 ccm Blut, diese wurden mit 0,2 g Kaliumoxalat versetzt. Beim Urin wurde die Gesamtmenge des in der betreffenden Zeit produzierten Harns, der ev. mit Katheter entnommen werden mußte, verwandt.

Dabei zeigte sich, daß die verschiedenen Individuen auf die gleiche Kreatininzufuhr verschiedene Blutwertsteigerungen aufwiesen, die aber ihrerseits wieder durch äußere Faktoren (verschiedenes Körpergewicht, stärkerer gewohnheitsmäßiger Fleischgenuß und konstitutionelle Stoffwechselunterschiede), erklärt werden können. In ihrem Verlaufstypus jedoch ähnelten sich die verschiedenen bei Gesunden gewonnenen Kurven derselben Versuchsanordnung weitgehend. Um auch hier wieder möglichst gleiche Bedingungen zu haben, haben wir in Kurve 2 bis 5 nur die bei derselben Person gewonnenen Ergebnisse angeführt, von der auch Kurve 1 stammt (Selbstversuche).

Die Bestimmung erfolgte im Blut und Urin nach der Methode von *Folin* (Journ. of biol. chem. Bd. 17). Das Blut wurde stets gleich lange geschüttelt, die Bestimmung noch am selben Tage gemacht. Als Colorimeter diente uns das von der Firma *Schmidt* und *Haensch* hergestellte (System Dubosq). Der Urin war frei von Zucker, Eiweiß und Aceton.

Die in besonderen Versuchen festgestellte Fehlergrenze war im Blute 0,1 mg-%. Es entgehen daher Mengen unter 0,1 mg-% dem Nachweis = 6,3 mg im Gesamtblute.

Die Berechnung der Gesamtmengen erfolgte aus den *Überschüssen* gegenüber den Werten des Normalgehaltes in Urin und Blut, beim Blut in der Weise, daß die Blutmenge aus einem Zwölftel des Körpergewichts errechnet wurde, beim Urin aus Multiplikation der mg/ccm mit der jeweiligen Urinmenge. Die dabei gefundenen Urinwerte wurden sodann auf die Kreatininproduktion der Nieren in 1 Min. reduziert und die *Überschüsse* der einzelnen Kreatininproduktionen pro Minute mit den entsprechenden Zeitabschnitten (Minutenzahlen) multipliziert. Auf diese Weise ließen sich durch Subtraktion des für die jeweils gleiche Zeit bestimmten Normalwertes von den gefundenen Werten die Schwankungen im Verhalten des Kreatininspiegels im Blute und im Urin am sichersten bestimmen und die Summe der jeweiligen Kreatininüberschußmengen im Blut plus der im ausgeschiedenen Urin von der injizierten Menge von 400 mg Kreatinin abziehen; daraus entstand die Gewebskurve, die den nicht wiedergefundenen mg Kr. entspricht.

Versuch 1. *Normaltag*: Kurve 2. Die Blutkonzentration erreicht 5 Min. nach Injektion von 400 mg Kreatinin ihr Maximum von 3,7 mg-%, um innerhalb der 1. Stunde wieder rasch zum Anfangswert zu sinken. Die Urinkonzentration steigt langsamer an, ist nach 15 Min. am höchsten und fällt dann rasch entsprechend den gewonnenen größeren Urin-

mengen zu einer den Anfangswert nur wenig übersteigenden Konzentration ab. Es besteht also eine sehr schnelle Abwanderung ins Gewebe mit einer langsamen Rückwanderung aus dem Gewebe in den Urin ohne starke Erhöhung des Blutspiegels. In 2 Stunden finden wir 161,7 mg der injizierten Menge wieder.

*Tabelle 1* (zu Kurve 2).

Die genauen Werte betragen:

| | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Überschuß über Grundwert mg | Konzentration mg/ccm | Überschuß über Grundwert mg (addit) | 400 – (Blut- + Urinwert) mg |
| 0 | 1,7 | 400,0 | 1,4 | 0 | 0 |
| nach 5 Min. | 3,7 | 126,0 | 3,1 | 17,6 | 256,4 |
| „ 15 „ | 3,1 | 87,2 | 3,9 | 32,6 | 280,2 |
| „ 30 „ | 2,4 | 47,2 | 3,1 | 80,5 | 276,3 |
| „ 60 „ | 1,7 | 0 | 2,2 | 101,6 | 298,4 |
| „ 120 „ | 1,7 | 0 | 2,1 | 161,7 | 238,3 |

Urinmenge bis 0 = 60 Min., 60 ccm, von 0—5 Min. 9 ccm, von 5—15 Min. 8 ccm, von 15—30 Min. 22 ccm, von 30—60 Min. 30 ccm, von 60—110 Min. 70 ccm.

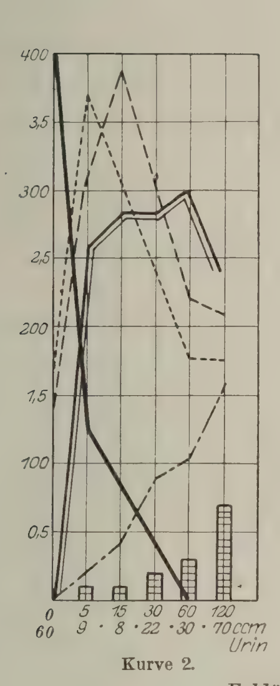
Versuch 2. *Konzentrationstag*: Kurve 3, Tab. 2 (vom Vorabend bis zum Ende der Untersuchung keinerlei Flüssigkeitszufuhr): Geringerer Anstieg der Blutkonzentration auf nur 2,8 mg-%, verzögerter, aber desto höherer Anstieg der Urinkonzentration, höheres Verharren derselben bis zum Ende des Versuches, wo jedoch 183 mg Kreatinin den Körper wieder verlassen haben. Die Abwanderung aus dem noch viel schwächer angereicherten Blute geht schnell vor sich; die Rückwanderung in den sehr konzentrierten Urin geschieht gleichfalls ohne Erhöhung des Blutspiegels.

*Tabelle 2* (zu Kurve 3).

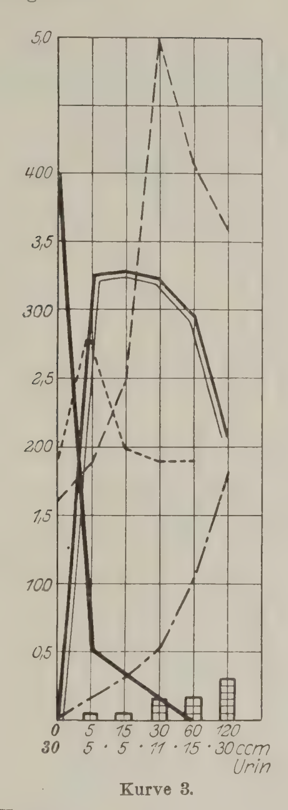
Die genauen Werte betragen:

| | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Überschuß über Grundwert mg | Konzentration mg/ccm | Überschuß über Grundwert mg (addit) | 400 – (Blut- + Urinwert) mg |
| 0 | 1,9 | 400,0 | 1,6 | 0 | 0 |
| nach 5 Min. | 2,8 | 56,7 | 1,75 | 16,2 | 327,1 |
| „ 15 „ | 2,4 | 41,5 | 2,5 | 30,1 | 328,4 |
| „ 30 „ | 2,0 | 16,3 | 5,0 | 57,3 | 326,4 |
| „ 60 „ | 1,9 | 0 | 4,1 | 105,0 | 295,0 |
| „ 120 „ | 1,9 | 0 | 3,6 | 183,0 | 217,0 |

Urinmenge bis 0 = 60 Min. 30 ccm, von 0—5 Min. 5 ccm, von 5—15 Min. 5 ccm, von 15—30 Min. 7 ccm, von 30—60 Min. 15 ccm, von 60—110 Min. 30 ccm.




Kurve 2.




Kurve 3.

*Erklärung zu den Kurven.*

Abscisse: hohe Zahlen: mg Kreatinin, niedrige Zahlen: mg-% für Blutwerte bzw. mg/ccm für Urinwerte des Kreatinins. Die Zahlen für die ccm Urin wurden besonders mit ccm bezeichnet.
Ordinate: Zeitpunkt der Entnahme.

........ Gehalt des Blutes in mg-%. – – – – Gehalt des Urins in mg-ccm der Einzelportionen.
——— Gesamtmenge im Blut (mg) in den Einzelportionen.
–·–·– Gesamtmenge des im Urin wiedergefundenen Kreatinins (additiv) (mg).
═══ Gesamtmenge des im Urin und Blut nicht wiedergefundenen Kreatinins = Gewebswerte (mg).
▥▥▥ Urinmenge in den einzelnen Portionen der Gesamtmengen (ccm).

Versuch 3. *Wasserdiurese* Kurve 4, Tab. 3 (2 Liter Flüssigkeit am Morgen, Beginn des Versuchs nach Einsetzen der Diurese, während des Versuchs 1 Liter Flüssigkeitszufuhr): Starker Anstieg der Blutkonzentration bis 4,5 mg-%, Verharren derselben auf erhöhten Werten, auch nach 1 Stunde. Entsprechend der Urinmenge geringe Urinkonzentration. Trotz der großen Diurese geringere Kreatininausscheidung als bei den vorhergehenden Versuchen in derselben Zeit (der Versuch mußte nach 1 Stunde aus äußeren Gründen abgebrochen werden). Bei diesem Versuche fällt besonders die Verringerung der Abwanderung ins Gewebe gegenüber den beiden vorhergehenden Versuchen auf. Die Rückwanderung vollzieht sich trotz Polyurie und Blutspiegelerhöhung verlangsamt!

*Tabelle 3* (zu Kurve 4).

Die genauen Werte betragen:

| | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Überschuß über Grundwert mg | Konzentration mg/ccm | Überschuß über Grundwert mg (addit) | 400 – (Blut- + Urinwert) mg |
| 0 | 1,8 | 400,0 | 0,2 | 0 | 0 |
| nach 5 Min. | 4,6 | 176,4 | 0,5 | 13,6 | 210,0 |
| „ 15 „ | 4,0 | 138,6 | 0,6 | 44,7 | 216,7 |
| „ 30 „ | 2,8 | 63,0 | 0,4 | 77,5 | 259,5 |
| „ 60 „ | 2,4 | 47,8 | 0,3 | 92,6 | 259,6 |

Urinmenge bis 0 = 30 Min. 300 ccm, von 0—5 Min. 60 ccm, von 5—15 Min. 90 ccm, von 15—30 Min. 150 ccm, von 30—60 Min. 250 cm.

Versuch 4. *Salyrgandiurese*: Kurve 5, Tab. 4 (Versuchsanordnung wie bei Versuch 1, Kurve 2, Injektion des Kreatinins auf der Höhe der durch 2 ccm Salyrgan i. v. bewirkten Diurese): Minimaler, praktisch irrelevanter Anstieg der Blutkonzentration, gute Ausscheidung bei gleichmäßiger Urinkonzentration. Enorme Abwanderung ins Gewebe. Rückwanderung ohne Erhöhung des Blutspiegels, der zuletzt sogar unternormale Werte aufweist. Keine Verschlechterung der Ausscheidung wie beim Milchzucker, Phenolphthalein und Yatren. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß die angeführten Versuchsergebnisse die Höchstwerte der Kreatininausscheidung bei Salyrgan darstellen; bei anderen Testpersonen waren die Werte ungefähr entsprechend den angeführten Versuchen 1—3, jedoch die Kr.-Ausscheidung beim Salyrgan geringer als bei 4. Um die ganze Selbstversuchsreihe durchzuführen, glaubten wir aber auf dieses auffällige Resultat nicht verzichten zu sollen. Das Ausschlaggebende bei allen Salyrganstudien war für die Kreatininausscheidung nur die Diurese. Die Urinkonzentrationsverhältnisse hatten immer ungefähr den gleichen Typ, so daß sich nur die Urin m e n g e n und damit die Gesamtzahlen der Ausscheidungswerte änderten, nicht dagegen die Urin k o n z e n t r a t i o n e n.

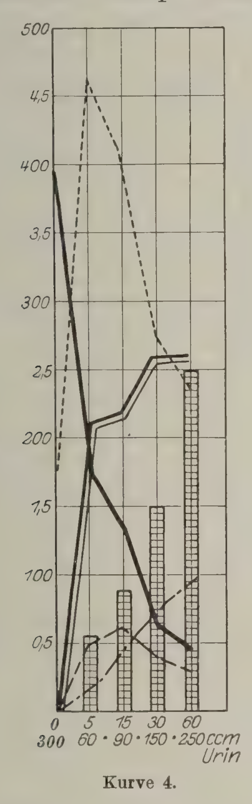
*Tabelle 4* (zu Kurve 5).

Die genauen Werte betragen:

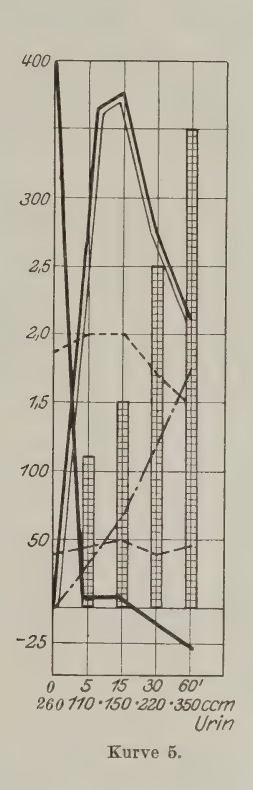
| | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Überschuß über Grundwert mg | Konzentration mg/ccm | Überschuß über Grundwert mg (addit) | 400 – (Blut- + Urinwert) mg |
| 0 | 1,9 | 400,0 | 0,4 | 0 | 0 |
| nach 5 Min. | 2,0 | 7,4 | 0,45 | 26,5 | 366,1 |
| „ 15 „ | 2,0 | 7,4 | 0,5 | 66,8 | 376,1 |
| „ 30 „ | 1,7 | -12,6 | 0,4 | 121,0 | 279,0 |
| „ 60 „ | 1,5 | -25,2 | 0,45 | 181,2 | 218,8 |

Urinmenge 0=30 Min. 260 ccm, von 0—5 Min. 110 ccm, von 5—15 Min. 150 ccm, von 15—30 Min. 250 ccm, von 30—60 Min. 350 ccm.

Auffällig ist bei diesen Versuchen die geringe Veränderung der Werte am Konzentrationstag (Versuch 2) gegenüber der Norm im Vergleich mit dem verschiedenen Verhalten der Blutwerte auf Wasser- und Salyrgandiurese. Die Aufschwemmung der Gewebe durch den vorangegangenen Wasserstoß scheint ihre Aufnahmefähigkeit für das Kreatinin zu beeinträchtigen. Dementsprechend besteht bei der Salyrgandiurese trotz




Kurve 4.




Kurve 5.

Verarmung der Gewebe an Wasser in ihnen eine Kreatininanreicherung, anscheinend selbst auf Kosten des Normaltiters, der trotz ungestörter Kreatininausscheidung durch die Nieren langsam auf subnormale Werte sinkt. Der den Anfangswerten bei den anderen Versuchen entsprechende Normalwert beweist, daß eine Verwässerung des Blutes durch das Salyrgan zu Beginn der Untersuchung nicht stattgefunden haben kann, wie man sie ev. als Ursache der niedrigen Endblutwerte anzunehmen bereit sein könnte, die aber sehr unwahrscheinlich ist. Der Unterschied zwischen praktisch körperfremden Substanzen und dem körpereigenen Kreatinin tritt beim Salyrganversuch besonders auffällig zutage (cfr. die zitierten Untersuchungen an unserer Klinik).

Schlüsse auf den Reichtum der Gewebe an Kreatinin lassen sich bei diesen Untersuchungen nur per exclusionem ziehen; trotzdem ist die große Affinität der Gewebe zum Kreatinin auffällig und ihr verschiedenes Verhalten bei der Wasserdiurese, wo die Abwanderung verringert, die Rückwanderung des Kreatinins ins Blut vermehrt ist und bei der Salyrgandiurese, wo genau das Gegenteil der Fall ist, bemerkenswert.

Überblickt man die vorstehenden Versuche, so zeigt sich ein Reihe von bemerkenswerten Tatsachen.

Zunächst bei dem Normalversuch: das Kreatinin fließt relativ rasch in die Blutbahn ab; aber nach 5 Min. sind noch ca. $^1/_3$ (126 mg) im Blute; gewichtsmäßig berechnet bedeutet dies, daß nach 5 Min. noch immerhin erheblich mehr im Blute vorhanden ist, als bei rascher Diffusion proportional im Blute vorhanden sein dürfte. Nach 60 Minuten ist das Ausgangsniveau des Blutes wieder erreicht; bis dahin aber erst ca. ein Drittel des injizierten Kreatinins im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt also ziemlich langsam und zwar bemerkenswerterweise ohne jede Erhöhung des Blutspiegels; bei einem Mehr von 240 mg Kreatinin im Körper ist der Blutspiegel der normale. Danach ist auch hier die bei den körper*fremden* Substanzen beobachtete Art der Ausscheidung vorhanden: ziemlich rasches Abfließen in die Gewebe, Speicherung dort, wahrscheinlich gleichzeitig in der Niere, relativ rasches Absinken der Blutkurve zur Norm ohne erkennbare Beziehung zur Ausscheidung im Urin; auch wird nachdem der Blutspiegel zum Nullpunkt (in diesem Fall dem Normalspiegel) gesunken ist, das Kreatinin noch in großen Mengen im Urin ausgeschieden, z. B. zwischen 60 und 120 Min. Zwei Drittel der injizierten Menge gehen aus dem Gewebe in langsamer Rückwanderung, während das Blut von ihrem Durchgang überhaupt nichts anzeigt.

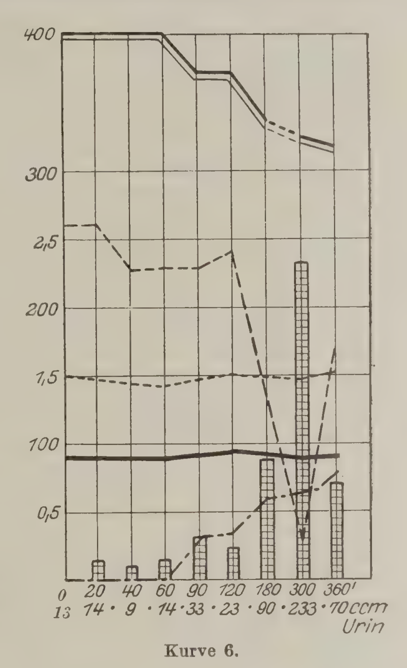
*Vergleicht* man diesen Modus der Ausscheidung mit den geprüften *körperfremden* Substanzen, so ist hinsichtlich der Blutkurve der Unterschied sehr klein, höchstens bestehen kleine quantitative Differenzen. Die Urinkurve aber steigt viel langsamer an und viel weniger gleichmäßig als beim Phenolsulfonphthalein und Yatren, nähert sich in ihrer Form der des Milchzuckers, dementsprechend verläuft auch die Gewebskurve.

*Polyurie-* und *Oligurieversuch* bieten beim Kreatinin überraschende Unterschiede gegenüber der Norm: im Polyurieversuch wider alles Erwarten ein langsameres Verschwinden aus dem Blute, also sehr langsame Abwanderung trotz starker Polyurie. Nach 60 Min. ist der Blutspiegel noch nicht auf die Norm gesunken, und auch die Ausscheidung im Urin ist schlechter als im Normalversuch, trotz der „Ausschwemmung". Wohlgemerkt bei ein- und demselben Menschen.

Ebenso unerwartet ist beim Trockenversuch das beschleunigte Verschwinden des Kreatinins aus dem Blute, nicht minder auffällig die Tat-

sache, daß hier das Kreatinin im Urin eher besser ausgeschieden wird, als selbst im Normalversuch.

Diese Resultate zwangen uns, sie mehrfach nachzuprüfen, aber die Ergebnisse trugen immer dieselbe Richtung, wenn sie auch quantitativ differierten. Vergleichen wir damit die anderen bisher geprüften Substanzen, so haben wir wohl gesehen, daß Polyurie die Ausscheidung des Phenolsulfonphthaleins und des Yatrens nicht bessert, aber kein schnelleres Verschwinden aus dem Blute dabei beobachtet wird. Noch viel weniger sahen wir bei Oligurie eine Verbesserung der Urinausscheidung und beschleunigtes Verlassen des Blutes, sondern immer, selbst bei Yatren, eine Verschlechterung der quantitativen Elimination, bei Yatren auch gleichzeitig ein langsameres Verschwinden aus dem Blut. Die Deutung dieser Erfahrung sei zunächst hinausgestellt, bis wir noch größeres Material von anderen Substanzen haben.




Kurve 6.

Von besonderem Interesse war uns die Ausscheidung beim *Salyrgan*: hier ist die sehr bemerkenswerte Tatsache im Vordergrund, daß das Blut seinen Spiegel überhaupt nicht erhöht; die 400 mg Kreatinin wandern so rasch ins Gewebe ab, daß nach 5 Min. der Blutkonzentrationswert 2,0 mg gegen 1,9 mg vorher ist. Ja, am Ende des Versuchs nach 30 und 60 Min. ist der Blutwert sogar unter den Normalwert gesunken. Zu gleicher Zeit ist aber die Ausscheidung im Urin nicht etwa verschlechtert, sondern sogar deutlich eher besser, als in den sämtlichen 3 anderen Versuchen; gewiß ein schlagendes Beispiel dafür, wie wenig Blutspiegel und Urinausscheidung miteinander in Korrelation stehen.

Mit diesem Verhalten scheidet sich der körpereigene Stoff Kreatinin völlig von den bisher untersuchten körperfremden Substanzen: Milchzucker, Phenolsulfonphthalein und Yatren werden alle drei in ihrer Urinausscheidung durch das Salyrgan verschlechtert, und auch das Verschwinden aus dem Blute geht bei Yatren und Milchzucker langsamer vor sich als normal, während es bei Phenolsulfonphthalein gleich bleibt.

Die nachstehenden *Hundeversuche* werden zur Klärung dieser Beobachtungen noch einiges zu sagen haben.

Zur Ergänzung haben wir ähnlich dem Subcutanversuch mit Phenolphthalein und Yatren hier noch einen Perosversuch beim Menschen gemacht (Kurve 6, Tabelle 5).

Tabelle 5. *400 mg Kreatinin per os* (zu Kurve 6).
Die genauen Werte betragen:

| | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Insgesamt mg | Konzentration mg/ccm | Überschuß über Grundwert mg (addit) | 400 – Urinausscheidung mg |
| 0 = 20 Min. | 1,45 | 91,3 | 2,6 | 0 | 400 |
| nach 20 Min. | 1,44 | 90,7 | 2,6 | 0 | 400 |
| „ 40 „ | 1,43 | 90,0 | 2,3 | 0 | 400 |
| „ 60 „ | 1,43 | 90,0 | 2,3 | 0 | 400 |
| „ $1^1/_2$ Std. | 1,48 | 93,2 | 2,3 | 27,0 | 373 |
| „ 2 „ | 1,50 | 94,5 | 2,4 | 29,0 | 371 |
| „ 3 „ | 1,49 | 94,1 | 1,4 | 59,0 | 341 |
| „ 5 „ | 1,45 | 91,3 | 0,2 | — | — |
| „ 6 „ | 1,47 | 92,6 | 1,7 | 83,0 | 317 |

Urinmengen (bis 0 = 20 Min. 13 ccm), von 0—20 Min. 14 ccm, von 20 bis 40 Min. 9 ccm von 40—60 Min. 14 ccm, von 60—90 Min. 33 ccm, von 90 bis 120 Min. 23 ccm, von 2—3 St. 90 ccm, von 3—5 St. 233, von 5—6 St. 70 ccm.

Dabei zeigt sich, daß erst nach 1 Stunde die Ausscheidung im Urin beginnt; nach 6 Stunden sind allmählich 83 mg von 400 ausgeschieden. und zwar etwas ungleichmäßiger, ja stoßweise. (So wird zwischen der 3. und 5. Stunde kein Überschuß gegenüber der Norm eliminiert); zu gleicher Zeit aber ist im Blute keinerlei Spiegelerhöhung zu sehen; die Höhe des Blutspiegels bleibt während der ganzen 6 Stunden so gut wie völlig gleich hoch, ebenso auch die Gesamtmenge des im Gesamtblut enthaltenen Kreatinins; als ob das Kreatinin überhaupt nicht das Gewebe verlassen müßte.

### *2. Versuche am Hunde.*

#### A.

Zur weiteren Klärung, sahen wir uns genötigt, noch einige Tierversuche auszuführen. Am geeignesten hierzu erschien uns der Hund, da er 1. eine ähnliche gemischte Ernährung wie der Mensch hat und 2. auch hinsichtlich der Blutentnahmen und der Katheterisierung am wenigstens Schwierigkeiten erwarten ließ, endlich, weil auch die früheren Untersuchungen unserer Klinik, sowie Kreatininbestimmungen anderer Autoren an diesem Material gemacht wurden. Es wurden nur weibliche Tiere zu den Untersuchungen verwandt[1]).

[1]) Die Tierversuche wurden am Tierphysiologischen Institut der technischen Hochschule Berlin ausgeführt, wofür wir Herrn Prof. *Cremer* für die Überlassung der Institutsräume und Herrn Prof. *Seuffert* für seine bereitwillige Hilfe auch an dieser Stelle unseren besonderen Dank aussprechen.

Zur Methode folgendes:

Es wurde auf möglichste Gewichtsähnlichkeit der Hunde Wert gelegt. Die Gewichte schwankten um 17 kg. 24 Stunden vorher keine Fleischnahrung, Flüssigkeitszufuhr im Prinzip unbeschränkt, jedoch nahmen die Hunde in dem fremden Milieu nur wenig zu sich. Zur Beruhigung der Tiere wurden 10—15 g Urethan in 100 ccm Wasser mit der Schlundsonde eingeführt. Nach Beruhigung der Tiere erfolgten mehrfache Entleerungen der Blase ohne Auswaschung derselben. Dann wurde über 30 Minuten Urin gesammelt, darauf Blutentnahme, daran anschließend Injektion von 200 mg Kreatinin (Ilun). Blut- und Urinentnahmen erfolgten wie beim Menschen. Zu jeder Urinentnahme ist frische Katheterisierung notwendig, um angesichts der geringen Urinmengen beim Hunde nicht durch Urinreste im Katheter ein getrübtes Resultat zu bekommen. Zur Klärung der Frage, ob in der Niere eine Speicherung des Kreatinins stattfindet, wurden nach jedem gelungenen Versuch bei dem durch Äther (intrapulmunal) getöteten Tier die Nieren sofort entfernt. Die Nieren wurden darauf von Fett und äußerem Bindegewebe befreit, gewogen und durch den Wolf getrieben, 10 g Nierenbrei mit 10 ccm Tyrodelösung versetzt, nach 10stündiger Extraktion unter Zusatz von 5 g Kieselgur im Mörser zerrieben, darauf mit 20 ccm destilliertem Wasser vermengt und nochmals gründlichst verrieben, dann filtriert und 5 ccm Filtrat wie das Blut weiterbehandelt.

Zur Gewinnung der Normalspeicherungskurve der Nieren an Kreatinin in den vorgeschriebenen Zeitabständen von 5, 15, 30 und 60 Min. waren 5 Hundeversuche erforderlich. Normaltag und Konzentrationstag beim Hunde konnten infolge der Ergebnisse beim Menschen und der an und für sich schon geringen, zur Bestimmung eben ausreichenden Urinmengen beim Hunde in einem Versuche abgemacht werden.

Ein Unterschied in der Kreatininverarbeitung zwischen dem mit Urethan beruhigten (nicht narkotisierten!) Tier und dem Tier ohne Urethangabe besteht nicht.

Kurve 7 zeigt, daß die normalen Konzentrationsverhältnisse des Urins und Blutes beim Hunde die gleichen sind, wie wir sie beim Menschen vorgefunden haben. Dementprechend konnte auch die gleiche Form der Berechnung bei den Hundeversuchen angewandt werden. In Kurve 8, Tabelle 6 folgt ein Versuch bei einem normalen Hunde 5, 15, 30 und 60 Min. nach Injektion von *200* mg Kreatinin.

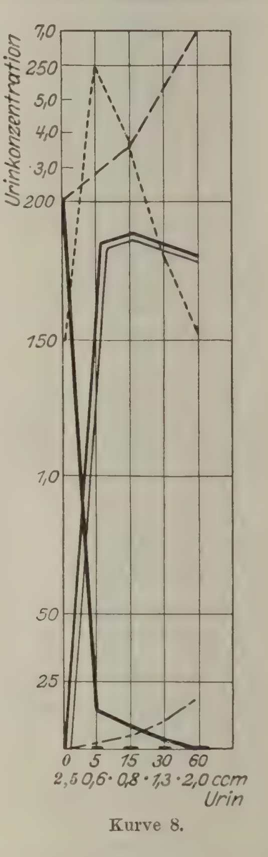
*Tabelle 6* (zu Kurve 8).

Die genauen Werte betragen:

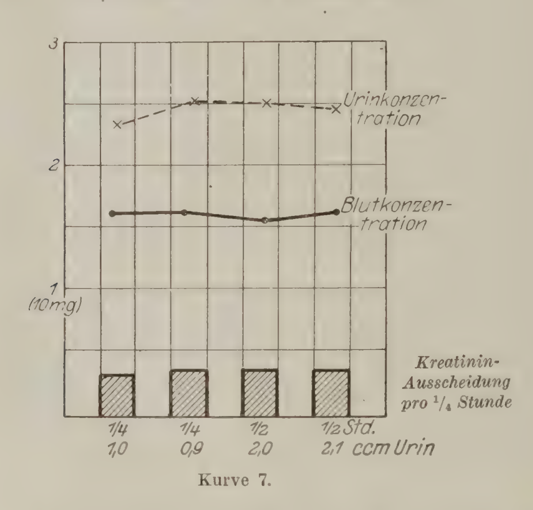
| | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Überschuß über Grundwert mg | Konzentration mg/ccm | Überschnß über Grundwert mg (addit) | 200 – (Blut- + Urinwert) mg |
| 0 | 1,5 | 200,0 | 2,0 | 0 | 0 |
| nach 5 Min. | 2,5 | 13,0 | 2,8 | 1,3 | 185,7 |
| „ 15 „ | 2,2 | 9,1 | 3,7 | 3,6 | 187,3 |
| „ 30 „ | 1,8 | 3,9 | 5,6 | 10,3 | 185,8 |
| „ 60 „ | 1,5 | 0 | 7,1 | 21,5 | 178,5 |

Urinmenge bis 0 = 30 Min. 2,5 ccm, von 0—5 Min. 0,6 ccm, von 5—15 Min. 0,8 ccm, von 15—30 Min. 1,3 ccm, von 30—60 Min. 2,0 ccm.

Der Anstieg im Blute erfolgt bei allen 4 Tieren annähernd gleichmäßig. Die Blutwertsteigerung ist relativ sehr gering, ähnlich wie bei einem Menschen mit gewohnheitsmäßigem starken Fleischgenuß. Die *Urinkonzentration* steigt dauernd analog dem menschlichen Konzentrationsversuch, jedoch mit wesentlich höheren Werten und fehlendem Abfall innerhalb der Versuchsstunde. Der an und für sich durch die große Muskeltätigkeit beim Hunde gesteigerte Kreatininstoffwechsel läßt es auch nicht weiter verwunderlich erscheinen, daß die doch relativ großen eingespritzten Mengen im Blute einen so geringen Ausschlag geben[1]). Die geringen Urinmengen beim Hunde sind es wohl auch, welche bedingen, daß trotz der starken Urinkonzentration




Kurve 8.




Kurve 7.

von der eingespritzten Menge im Urin nach 1 Stunde nur ca. 10% wieder erschienen sind, gegenüber ca. 46—50% beim Menschen. Es besteht daher unter allen Umständen eine starke Gewebsspeicherung, da im Blute keine Erhöhung und im Urin nur eine geringe Ausscheidung nachgewiesen werden konnte.

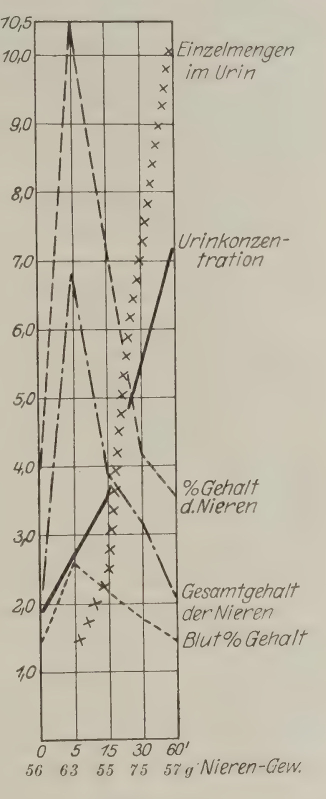
Vergleicht man die so erhaltene Normalkurve mit der beim Menschen, so entleert sich das Kreatinin beim Hunde etwas schneller aus dem Blute als dort und die Urinausscheidung ist langsamer; sonst sind die grund-

[1]) 400 mg beim Menschen würden gewichtsmäßig ca. 80 mg beim Hunde entsprechen. Des besseren Nachweises wegen haben wir die 2,5fache Menge verwendet.

sätzlichen Linien dieselben: nach 60 Min. ist der Blutspiegel wieder normal, wenn im Urin erst 5% der injizierten Menge ausgeschieden sind. Also auch hier rasche Abwanderung aus dem Blut in die Gewebe und langsame, noch langsamere Rückwanderung aus dem Gewebe, ohne daß das Blut einen Spiegel für diesen Vorgang abgäbe. Aber hier vermögen wir nun auf Grund der Bestimmung des Nierengehalts auch die nähere Verteilung zwischen Gewebe einerseits und Nieren andererseits anzugeben.

*Tabelle 7* (zu Kurve 9).
Die genauen Werte betragen:

| | Blut | Nieren | | |
|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Konzentration mg/% | Gesamtgehalt mg | Gewicht gr |
| 0 | 1,5 | 4,0 | 2,3 | 56 |
| nach 5 Min. | 2,5 | 10,5 | 6,8 | 63 |
| „ 15 „ | 2,1 | 7,0 | 3,8 | 55 |
| „ 30 „ | 1,8 | 4,2 | 3,1 | 75 |
| „ 60 „ | 1,5 | 3,7 | 2,0 | 57 |




Kurve 9.

*Erklärung zu Kurve 9 und 11.*

...... Blutkonzentration (mg-%).
——— Urinkonzentration (mg/ccm).
+ + + Kreatininmengenüberschuß der Ausscheidung (mg).
– – – %-Gehalt der Nieren (mg-%).
– • – • Gesamtgehalt der Nieren (mg).

Bei der Untersuchung der Nieren (Kurve 9, Tab. 7) zeigte sich, daß das Maximum der Kreatininkonzentration bei 5 Minuten liegt und der prozentuale Gehalt der Nieren dem Prozentgehalt des Blutes einigermaßen im großen ganzen parallel geht. Dagegen waren die Werte der Nierenkonzentration gegenüber denen der Blutkonzentration um ein Vielfaches erhöht. Allerdings enthalten die normalen Hundenieren prozentual schon über das Doppelte an Kreatinin als das Blut, nämlich ca. 3,5 mg-% bei einem Gewicht beider Nieren von zusammen ungefähr 60 g. Es sind also zweifellos die Nieren außerordentlich konzentrationsfähig für das Kreatinin. Trotz dieser hohen Konzentrationsfähigkeit beträgt die Menge des in den Nieren enthaltenen Kreatinins selbst zur Zeit der stärksten Ansammlung kaum mehr als ca. 2% der gesamten injizierten Menge.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß die Speicherung des Kreatinins (max. ca. 2%) in der Niere sehr nieder ist, viel niederer als beim Phenolphthalein, wo sie bis zu 11% maximal betrug. Das ist um so

erstaunlicher, als man bei dem relativ raschen Verschwinden der nicht kleinen injizierten Menge aus dem Blute wohl daran denken könnte, ob nicht wie dort eine gleichzeitige aktive Speicherung stärkerer Art in der Niere stattfinde. Es zeigt sich nun, daß das Kreatinin zum allergrößten Teil nur in den Geweben gespeichert wird. Man könnte sich sogar fragen, ob überhaupt hier von einer aktiven Nierenspeicherung gesprochen werden kann, ob es nicht vielmehr lediglich der den Nieren gewichtsmäßig zukommende Kreatininanteil plus dem im Nierenblut noch enthaltenen Teil sei, den wir in ihnen feststellen. Bezüglich des Nierenbluts ist diese Frage rasch beantwortet: der Gesamtgehalt des Gesamtblutes nach 5 Min. beträgt 13,0 mg über den Normalspiegel hinaus; in beiden Nieren finden sich zur selben Zeit 6,8 mg über dem Normalgehalt; danach ist es ausgeschlossen, daß lediglich die geringe Menge des in den Nieren zurückgelassenen Blutes allein so viel Kreatinin enthält. Gewichtsmäßig würden nach 5 Min. auf die Nieren (56 g) entfallen ca. 1,3 mg von den 400 injizierten mg. Eine gewisse aktive Speicherung ist also immerhin da.

In 2 anderen Punkten gleicht dagegen der Ablauf der Ausscheidung dem beim Phenolphthalein vollkommen: in der Tatsache, daß diese Speicherung am höchsten hier wie dort 5 Min. nach der Injektion ist, und daß sie dann rasch absinkt; es findet also bei keinem der beiden so verschiedenen Körper eine Aufhäufung aus dem Blute in der Niere statt, die zeigen würde, daß die weitere Ausscheidung nach Negativwerden des Blutspiegels aus der gespeicherten Niere stattfinde. Vielmehr müssen wir hier wie dort denselben Modus annehmen: daß sich die Gewebe durch Blut und Niere hindurch in langsamer Rückwanderung von der in ihnen aufgestauten Substanz direkt ohne Aufenthalt in den Nieren befreien; weder Blut noch Niere zeigen erkennbare Spuren dieser Rückwanderung; sie sind beide nur rasch passierte Durchgangsstellen.

In einem 2. Punkte noch laufen die Kurven bei beiden parallel: die Speicherung in der Niere ist nur solange gegenüber der Norm erhöht, als der Blutgehalt resp. die Blutkonzentration erhöht ist. So daß der Gedanke sehr nahe liegt, daß auch hier die Nierenspeicherung lediglich zur raschen Ausscheidung großer Mengen benützt werde. Dem steht jedoch die Urinausscheidungskurve beim Kreatinin absolut im Wege. Nach Absinken des Blutspiegels und der Nierengehaltskurve zur Norm befindet sich in scharfem Gegensatz zum Phenolsulfonphthalein hier noch die weitaus größte Menge des Kreatinins im Körper; von einem raschen Ausscheiden im Urin während der Periode der Erhöhung von Blut- und Nierenniveau kann überhaupt nicht gesprochen werden. Die Hauptausscheidung findet vielmehr erst statt, nachdem beide schon wieder normal sind. Umso bemerkenswerter sind die Konzentrationen des Kreatinins im Urin: auch sie sind nicht etwa wie beim Phenophthalein am höchsten während der Periode erhöhten Blut- resp. erhöhten Nieren-

gehalts, sondern sie steigen rasch an und erreichen ihren Höchstwert zu einer Zeit (nach 60 Min. — 7,1% gegenüber 2,8% nach 5 Min., 3,7% nach 15 Min., 5,6% nach 30 Min.), während Blut- und Urinspiegel zum Nullwert absinken! Daraus geht klar hervor, daß die Niere nicht bloß zu einer relativ hohen Konzentration des Kreatinins fähig ist, sondern auch zu einer außerordentlich raschen und daß hier die Speicherung über das normale Maß hinaus nötig wird, wie beim Phenolphthalein.

Allerdings ist ja hier eine gewisse Speicherung insofern schon normal vorhanden, als der Normalgehalt der Niere gegenüber dem des Blutes wie schon oben ausgeführt, ein Mehrfaches beträgt; so daß also die Niere dauernd mit einer gewissen Speicherung des Kreatinins arbeitet, im Gegensatz zum Phenolphthalein; aber sie erhöht diese Speicherung nicht, wenigstens muß sie das nicht, um eine erhöhte Kreatininzufuhr auszuscheiden.

B.

Nach den vorliegenden Ergebnissen und ihrer Ähnlichkeit mit denen beim Menschen konnten wir bei den Salyrganversuchen am Hunde mit dem Tiermaterial sparsamer verfahren (Kurve 10, Tab. 8).

Wir finden hierbei, wohl infolge der relativ größeren zugeführten Kreatininmenge eine geringe Steigerung der Blutkonzentration gegenüber dem Menschen. Wie beim Menschen ist auch hier kaum eine Steigerung der Gesamtmenge im Blut zu finden, dagegen gleichfalls eine rasche und starke Abwanderung ins Gewebe. Die beim Menschen gesehene starke Senkung des Blutspiegels unter den Normalspiegel bei den letzten beiden Proben konnten wir am Hunde nicht nachweisen. Wieweit dabei eine evtl. geringere Salyrganwirkung auf die Gewebe und das Blut mitspricht, muß offen gelassen werden. Die Urinmengen sind jedenfalls nur relativ groß, die Gesamtausscheidung von Kreatinin ist kaum höher als normal.

*Tabelle 8* (zu Kurve 10).

Die genauen Werte betragen:

| Hund 7<br>15 kg<br>Sal. gr. | Blut | | Urin | | Gewebe |
|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration<br>mg/% | Überschuß über Grundwert<br>mg | Konzentration<br>mg/ccm | Überschuß über Grundwert<br>mg (addit) | 200 – (Blut- + Urinwert)<br>mg |
| 0 | 1,6 | 200,0 | 0,5 | 0 | 0 |
| nach 5 Min. | 2,1 | 26,3 | 0,9 | 4,0 | 169,7 |
| „ 15 „ | 1,9 | 23,8 | 1,2 | 7,7 | 168,5 |
| „ 30 „ | 1,9 | 23,8 | 1,3 | 11,7 | 164,5 |
| „ 60 „ | 1,75 | 21,9 | 1,1 | 19,2 | 158,9 |

Urinmenge bis 0 = 30 Min. 20,0 ccm, von 0—5 Min. 6 ccm, von 5—15 Min. 6,5 ccm, von 15—30 Min. 6,5 ccm, von 30—60 Min. 17 ccm.

Es besteht also kein großer Unterschied zwischen dem Verlauf des Versuches beim Normalhund und beim Salyrganhund: die Einwirkung

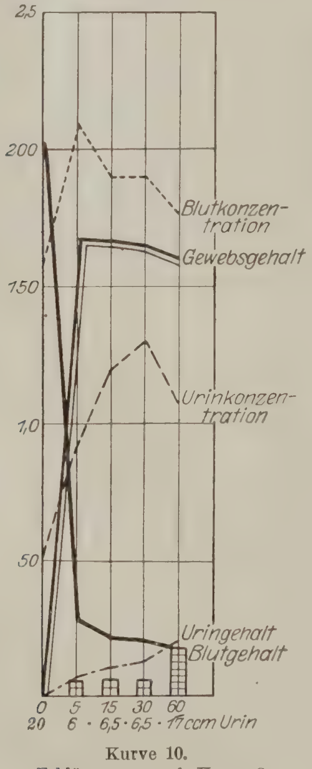
ist mit Ausnahme der gesteigerten Diurese auffallend gering. Eine Steigerung der Kreatininausscheidung im Urin, wie beim Menschen, sahen wir nicht, aber auch keine Verschlechterung. Die Speicherungskurve in der Niere aber verläuft deutlich anders als bei den Normalhunden (Kurve 11, Tab. 9).

*Tabelle 9* (zu Kurve 11).

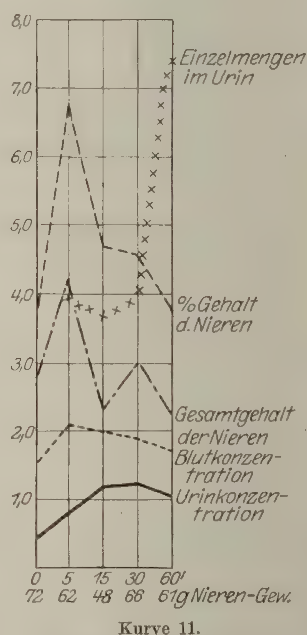
Die genauen Werte betragen:

| | Blut- | Nieren | | |
|---|---|---|---|---|
| | Konzentration mg/% | Konzentration mg/% | Gesamtmenge mg | Gewicht gr |
| 0 | 1,6 | 3,8 | 2,85 | 72 |
| nach 5 Min. | 2,1 | 6,8 | 4,2 | 62 |
| „ 15 „ | 2,0 | 4,7 | 2,3 | 48 |
| „ 30 „ | 1,9 | 4,6 | 3,0 | 66 |
| „ 60 „ | 1,7 | 3,7 | 2,3 | 61 |

Die Konzentration in der Niere ist beim Salyrganversuch eine wesentlich geringere als beim Normaltiere. Als Ursache hierfür könnte der auf-




Kurve 10.
Erklärung s. auch Kurve 9.




Kurve 11.
Erklärung s. auch Kurve 9.

fällig vermehrte Wassergehalt der Nieren in Betracht gezogen werden: Während wir bei der angeführten Versuchsanordnung beim Normalversuch zwischen 11 und 13 ccm Filtrat bekamen, erhielten wir bei den Salyrgannieren 15—18 ccm. Auch erschienen die Nieren bei der makroskopischen Betrachtung prall gefüllt, die Kapsel stark gespannt. Gleichwohl könnte dadurch nur die geringere Konzentrationsdichte des Kreatinins in der Niere erklärt werden, die herabgesetzte absolute Kreatininmenge in den Nieren dagegen *nicht*. Die Gesamtmenge des Kreatinins dürfte ja dabei keine Einbuße erleiden.

Die Speicherung in der Niere wird also infolge des Salyrgans deutlich herabgesetzt, und zwar ist dies der Fall, trotz der gleichzeitigen erheblichen Diurese. Trotzdem ist die Ausscheidung des Kreatinins im Urin gleich hoch, wie in der Norm; die Konzentration ist niedrig infolge der großen Harnmenge, aber die Einzelmengen im Harn sind groß. Überlegt man sich dieses seltsame Bild, so scheint die einzige Erklärung für die normale Ausscheidung des Kreatinins eine *Erhöhung* der Excretion trotz verringerter Nierenspeicherung. Immerhin werden hier erst noch ergänzende Untersuchungen an anderen Substanzen die nötigen Grundlagen zur sicheren Deutung zu gehen haben.

## *Zusammenfassung.*

Wir sehen hier also grundlegende Unterschiede zwischen den geprüften körperfremden und einer körpereigenen Substanz; ob sie generell sind, wird erst die weitere Untersuchung an anderen Substanzen lehren.

Es zeigt sich aufs deutlichste, daß das Kreatinin in seiner ganzen Ausscheidung in einem *noch* weit geringeren Maße von den Nieren allein beherrscht wird, als das Phenolsulfonphthalein; vielmehr spielen die Gewebe hier die fast ausschlaggebende Rolle; die Rückwanderung aus ihnen bestimmt das Tempo der Ausscheidung, ohne daß Blut und Niere erkennbar an der Ausscheidung Anteil nehmen. Die Niere leistet nur die Konzentrationsarbeit, und zwar allem nach außerordentlich schnell ohne Zuhilfenahme der Nierenspeicherung, diese spielt hier eine ganz untergeordnete Rolle, wie die ergänzenden Tierversuche beweisen.

Unterschiede gegenüber den bisher untersuchten körperfremden Substanzen finden sich außerdem in der Art der Elimination bei Polyurie und Oligurie und endlich ganz besonders in der Art der Ausscheidung unter Salyrgandiurese; diese verschlechtert die Ausscheidung des Kreatinins weder beim Menschen noch beim Tier; dabei ist die Speicherung in den Nieren auffallenderweise aber niedriger als normal.

Die Untersuchung des Ausscheidungsmodus bei Verabreichung per os wird noch im einzelnen zu erfolgen haben. Auch dabei gibt das Blut keinerlei Spiegelbild der zwischen Gewebe und Urin ablaufenden Vorgänge.

# Besprechungen.

**F. Henke und O. Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.** VI. Band. Harnorgane. Männliche Geschlechtsorgane. Bearbeitet von *Th. Fahr, Georg B. Gruber, M. Koch, O. Lubarsch, O. Stoerk.* Erster Teil: Niere. 792 Seiten mit 354 zum Teil farbigen Abbildungen. Verlag Julius Springer, Berlin 1925. Preis RM. 84.—; gebunden RM. 86,40.

Der vorliegende Band des großen Handbuches enthält 9 Beiträge. *Georg B. Gruber* bringt die *Entwicklungslösungen der Nieren und Harnleiter* in einer mit hervorragenden Abbildungen versehenen meisterhaften Darstellung. Es folgen zwei Teile aus der Feder *Th. Fahrs*: *Kreislaufstörungen in der Niere, Pathologische Anatomie der Morbus Brightii.* Diese beiden Kapitel mit einem nach Fertigstellung des Manuskripts (im Jahre 1920) beigefügten Nachtrag machen fast die Hälfte des Werkes aus. Sie sind, von dem berufensten Berbeiter des Gebietes geschrieben, das Destillat aus der in enger Fühlung mit der Klinik sich ständig neu befruchtenden Arbeit des Verfassers und einer beneidenswerten Beherrschung der Literatur und werden für alle, deren Interessen in diesem Gebiet der Streitfragen und Probleme Wurzel geschlagen haben, einen Grundstein oder einen Markstein bilden. Zwei weitere Beiträge von *O. Stoerck* bringen die „*embolisch-eiterige Nephrites*“ und „*Spezifische Infektionen*“. Die 6. Arbeit von *O. Lubarsch* gibt eine unendlich reizvolle Darstellung der *pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in der Niere* (Lipoid-, Glykogen-, Pigment-, Kalk- und Salzablagerungen). Es folgen von demselben Autor „*die hyperthrophischen, hyperplastischen und regenerativen Vorgänge*“, von *Fahr und Lubarsch die Nierengewächse.* Die Einteilung der Nierengewächse in ortsgleiche und ortsfremde, destruierend und nicht destruierend wachsende, unreife und ausgereifte kennzeichnet die Originalität der Auffassung. Im letzten Teil behandelt *Max Koch die tierischen Schmarotzer des Harnapparates.*

Wir haben hier ein großes und tiefes Werk, auf das wir, wenn wir uns als Universitas fühlen, stolz sein dürfen, für das wir Kliniker dankbar sein müssen.

*L. Lichtwitz* (Altona).

Prof. Dr. **W. Parrisius: Röntgenbehandlung innerer Krankheiten.** Preis: Geheftet M. 15.—; gebunden M. 18.—. Verlag von S. Hirzel in Leipzig 1926.

Ein Lehrbuch der Röntgentherapie innerer Erkrankungen, wie es uns *Parrisius* im vorliegenden übergibt, füllt eine große empfindliche Lücke in der literarischen Bearbeitung des Themas aus. Es ist kein Zufall, daß erst in zweiter Linie nach vorausgehendem Erscheinen von entsprechenden Werken der chirurgischen Röntgentherapie die Behandlung innerer Erkrankungen erscheint. Die Aufmerksamkeit der wissenschaftlich arbeitenden Röntgenologen war über die Gebühr lange ge-

fesselt durch die fast ausschließliche Bearbeitung des Krebsproblems und chirurg. Erkrankungen. Nur im Laufe eines vertieften Studium weiterer Anwendungsgebiete für die Indikation und Technik in der Behandlung der relativ gutartigen Erkrankungen, wie sie die Innere Medizin der Röntgentherapie übergibt, wurden diese Fragen systemtisch angegriffen. *P.* hat es verstanden auch dem der Röntgentechnik Fernerstehenden die nötigen praktischen Hilfen mitzugeben, und dann erst die speziellen Fragen der Indikation gründlichst zu ventilieren. Die Tatsache, daß in jedem Kapitel außer den klinischen Daten in exaktester Weise das pathologisch-anatomische Bild vor und nach der Bestrahlung berücksichtigt wird in Verbindung mit einer so gut wie erschöpfenden Literaturangabe, gibt dem Buch den Charakter eines Standardwerkes wissenschaftlicher Arbeit. Der Umstand, daß nicht überall ein fest umrissenes Bild von Erfolg und Indikation gegeben wird, entspricht den außerordentlich schwierigen Fragekomplexen, die uns bei der Röntgentherapie innerer Krankheiten immer wieder begegnen, und es einem objektiven Beobachter in allzu vielen Fragen noch nicht ermöglichen, abschließend zu urteilen. Das Buch war Bedürfnis und wird über den Rahmen internistischer Kreise hinaus jedem Röntgenologen wertvoll sein.

**J. König: Nahrung und Ernährung des Menschen.** Kurzes Lehrbuch. Gleichzeitig 12. Auflage der Nährwerttafeln. 214 Seiten. Verlag Julius Springer, Berlin 1926. Preis RM. 10.50; gebunden RM. 12.—.

*Koenig*, der uns mit seinen dicken Bänden über die Chemie der Nahrungs- und Genußmittel seit vielen Jahren vertraut und ein treuer Weggefährte im Laboratorium und am Krankenbett ist, gibt jetzt, wie er selbst sagt, am Ende seiner Lebenstätigkeit, dieses kurzgefaßte Lehrbuch heraus, das nach Gehalt und Darstellungsform Zeugnis ablegt von der ungeheuren Arbeit und dem riesigen Wissen des Verfassers.

Er nennt es bescheiden eine Ergänzung zu der 5. Auflage des 2. Bandes der Nahrungs- und Genußmittelchemie. Es ist aber doch durchaus etwas Neues, indem die neuen Kenntnisse, zumal über die Vitamine, mit den alten zu einem einheitlichen Werk zusammengegossen sind.

Die 11. Auflage seiner berühmten Nährwerttafeln ist vergriffen. Verfasser gibt hierfür in diesem Lehrbuch umfangreiche Zahlentafeln, weil diese mehr als die früheren Farbentafeln dem heutigen Stand der Wissenschaft gerecht werden.

So wird dieses Buch nicht nur für den Nahrungsmittelchemiker, sondern auch für Chemiker, Mediziner, Pharmazeuten, Ingenieure u. a., die auf die umfangreichen Lehrbücher verzichten müssen, ein unentbehrlicher Berater sein.

*Gudzent.*

**Ulrich Lütkens: Aufbau und Funktion der extrahepatischen Gallenwege.** Mit besonderer Bezugnahme auf die primären Gallenwegsstauungen und die Gallensteinkrankheiten. Mit einem Vorwort von *L. Aschoff.* Brosch. M. 30.—; geb. M. 33.—. Verlag F. W. C. Vogel, Leipzig 1926.

Der Verf., aus *Aschoffs* berühmter Schule hervorgegangen, beschert uns hier eine Arbeit von seltener Gründlichkeit und beachtenswerten Untersuchungsergebnissen. Er unterzieht die bisher recht widerspruchsvolle Literatur einer sachlichen Kritik und weist vor allen Dingen die Angriffe *Rovsings*-Kopenhagen gegen *Naunyn*

und *Aschoff* mit Recht zurück. Dann wird die normale mikroskopische und topographische Anatomie der extrahepatischen Gallenwege einschl. der Entwicklungsgeschichte zum Teil auf Grund eingehender Originaluntersuchungen dargestellt. Einige wesentliche Befunde sind folgende: Das Collum ist als eigenartiger und selbständiger Abschnitt anzusehen; gegenüber der eigentlichen Gallenblase als Eindickungssystem und dem Hepatico-Coledochus als Leitungssystem werden Collum, valvulärer und glatter Cysticus als Verbindungssystem zusammengefaßt. Der obere Teil der eigentlichen Gallenblase, Collum und Cysticus verlaufen S-förmig gewunden. Die Gallenwege aller Tiere mit Ausnahme der Anthropoiden zeigen einen gestreckten Verlauf dieser Abschnitte, wahrscheinlich ist ein Collum überhaupt nur beim Menschen ausgebildet. Die Gallenblase des Menschen ist kein rudimentäres Organ, sondern durch seine Fortentwicklung gegenüber dem Zustand bei fast allen Tieren als ein besonders hochdifferenziertes Organ anzusehen.

In funktioneller Beziehung erscheinen mir folgende Befunde von Wichtigkeit: die Schleimhaut der eigentlichen Gallenblase (Eindickungssystem) ist resorbierend, die des Hepatico-Coledochus (Leitungssystem) sezernierend. Die Schleimhaut vom Collum, valvulärem und glattem Cysticus (Verbindungssystem) stellt einen Übergang und zum Teil eine Vermischung der grundsätzlich verschieden differenzierten Epithelarten der beiden anderen Systeme der extrahepatischen Gallenwege dar.

Es ist nicht möglich, noch auf die anderen sehr interessanten Ergebnisse näher einzugehen. Das Buch kann zum Studium, auch dem inneren Kliniker, nur dringend werden. *Gudzent.*

**Die Elektrokardiographie und andere graphische Methoden in der Kreislaufdiagnostik.** Von Prof. Dr. *A. Weber* (Bad Nauheim). 208 S., RM. 18.—. Verlag Julius Springer, Berlin 1926.

Die physikalischen Arbeitsgebiete der inneren Medizin sind in den letzten 10 Jahren sicher etwas vernachlässigt worden, und es ist durchaus angezeigt, zusammenhängend erneut auf sie hinzuweisen. Bei der großen Wichtigkeit der praktisch-technischen Fragen hat Verf. zunächst in ausführlicher Weise die Beschreibung und Gebrauchsanweisung der Apparate (bes. Elektrokardiograph von Siemens & Halske) gegeben, die viele wertvolle Winke enthält. Weiterhin folgt die Besprechung der Ergebnisse und Kritik der einzelnen Verfahren (Herztonund Spitzenstoßkurve, Kardiographie, Arterienpulsregistrierung, Oesophagokardiographie, Venenpulsaufnahme). Hierbei werden die physiologischen Zusammenhänge weitgehend berücksichtigt und damit jede Einseitigkeit vermieden. Im Mittelpunkt steht die Elektrokardiographie, deren theoretische und experimentelle Grundlagen in einem besonderen Kapitel eingehend abgehandelt werden. Neben dem Dreiecksschema (*Einthoven*) hat sich das Differential-Ekg. nach *Garten-Clement* für die Aufklärung des Ekg.-Problems bewährt. Eine große Zahl anderer Erklärungsversuche stehen mit einem Teil der gegebenen Phänomene in Widerspruch. In der Klinik erweist sich die Beurteilung des Ekg. keineswegs einfach. Von großem Werte ist daher die ausführliche Zusammenstellung der normalerweise vorkommenden Varianten. Das Hauptgebiet des Ekg. ist die Klinik der Herzarhythmien. Den Reizbildungsstörungen (Sinusarhythmien, Extrasystolien verschiedener Art) werden die Reizleitungsstörungen gegenübergestellt, denen Verf. die Arhythmia absoluta zuzählt. Die Störungen der Contractilität (Herzalternans) beschließen die klinischen Betrachtungen, die in allen Teilen die große Erfahrung des Verf. erkennen lassen. Für die Diagnose „Myokarditis"

darf das Ekg. nicht zu sehr betont werden. Es gibt sicher Fälle von Myokarditis, die die bekannten Veränderungen im Ekg. (häufige ventrikuläre Extrasystolien, verzögerte Reizleitung vom Vorhof zum Ventrikel, Symptome des Verzweigungsblockes, negative Nachschwankung) vermissen lassen. Ein ausführliches Literaturverzeichnis ist angefügt. Das Buch ist der Niederschlag langjähriger Arbeit auf diesem Gebiete und vermittelt reiche Anregungen.

*Bernhardt* (Berlin).

**Allergische Diathese und allergische Erkrankungen** (Idiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.). Von Prof. Dr. *Hugo Kämmerer*. 210 S. Verlag von J. F. Bergmann, München 1926. Preis RM. 13,50; geb. RM. 16,20.

Bei dem Interesse, dessen sich die sogenannten allergischen Erkrankungen in zunehmendem Maße erfreuen, und der großen Wichtigkeit, welche diesen Zuständen zweifellos in theoretischer und praktischer Hinsicht zukommt, muß eine zusammenfassende Darstellung, wie sie uns *Kämmerer* in seinem Buche gibt, willkommen geheißen werden. Eine solche hat in deutscher Sprache bisher gefehlt und dieser Mangel ist von jedem, der sich in dem weitverzweigten und sehr unübersichtlichen Gebiet orientieren wollte, sehr unangenehm empfunden worden. Man kann sich freilich fragen, ob derartige abschließende Zusammenfassungen eines Stoffes, der noch so neu, in seinen theoretischen Grundlagen schwankend, in Umfang und Begrenzung des Tatsachenmaterials vielfach vag und willkürlich erscheint, dem Fortschritt förderlich sind und nicht vielleicht eine gewisse Gefahr in sich bergen, Dinge festzulegen und zu etikettieren, die, ihrem eigensten Wesen nach unbekannt, durch jede Systematisierung in ein Prokrustesbett gezwängt werden. Die Neigung, mit dem Worte Allergie und allergische Diathese solche Erkenntnislücken zu verdecken, besteht heute zweifellos und birgt durch die suggestive Wirkung, die solche begriffliche Definitionen in der Medizin von jeher ausgeübt haben, Gefahren in sich. Trotz dieser prinzipiellen Bedenken ist aber das Erscheinen der vorliegenden Monographie aufs wärmste zu begrüßen. Sie besitzt so große Vorzüge — Verwertung einer sehr großen und sehr zerstreuten Literatur, klare Darstellung, auch der sehr verwickelten Grundbegriffe, gleichmäßige Berücksichtigung der weit auseinandergehenden theoretischen Anschauungen — und zeugt von so eindringlichem Studium der komplizierten Materie, daß sie dem Anfänger einen guten Überblick, dem bereits Bewanderten wertvolle Hinweise und Anregungen bietet. Der Stoff ist sinngemäß und didaktisch richtig so geordnet, daß in der ersten Hälfte die allgemeinen Begriffsbestimmungen und biologischen Vorgänge, im zweiten die speziellen allergischen Manifestationen behandelt werden. Daß sich im einzelnen hier und da Einwände vorbringen, Abänderungen und Ergänzungen vorschlagen lassen, ist bei einem so aktuellen und im Fluß befindlichen Thema selbstverständlich. Kapitel, wie die Schönlein - Henochsche Purpura und die Epilepsie dürften m. E. unbedenklich wegfallen; dagegen erscheinen mir die cutanen Manifestationen der Allergie, die ja neben dem Asthma absolut im Vordergrund stehen — ist doch beim Menschen die Haut das Allergieorgan κατ᾽ ἐξοχην — wie auch die dermatologische Literatur, immer noch zu wenig berücksichtigt. Dem Wert des Ganzen tut das keinen Eintrag. Vielmehr ist dem Buch weite Verbreitung und verständnisvolles Studium zu wünschen.

*Bloch* (Zürich).

**Ernst Pütter: Verwaltung und Betrieb der Krankenhäuser. Leipzig.** Verlag: Johann Ambrosius Barth.

*E. Pütter* hat die in dem Handbuch für Hygiene von *Diesener* im Jahre 1912 herausgegebene Abhandlung neu bearbeitet und in weitgehendem Maße ergänzt. Das Buch behandelt die verschiedensten Seiten des technischen Krankenhausbetriebes. Wir lesen über Einrichtung der Krankenhausaufnahme und der Unfallstation, über die Einrichtung der Krankenstation sowohl was die Frage der Raumanordnung als auch der Einrichtung betrifft. Interessant ist die Feststellung, daß Krankenhäuser geringeren Umfangs — etwa zwischen 60 und 200 Betten — sich selbst erhalten können, wenn sie praktisch eingerichtet sind und rationell betrieben werden. Ferner wird die Einrichtung von Operations- und Röntgenräumen, die Anlage mediko-mechanischer Abteilungen und vieles andere mehr beschrieben. Hervorzuheben ist die detallierte und von gründlichster Sachkenntnis beherrschte Darstellung der Frage der Verpflegung, Küchenanlage, Wäschebewirtschaftung, der Desinfektionsvorrichtungen, Ungezieferbekämpfung innerhalb eines großen Krankenhausbetriebes. Überall erörtert der Verfasser die Notwendigkeit, mit relativ geringen finanziellen Mitteln die Volksgesundheit zu erhalten, ein Gesichtspunkt, dem man in Anbetracht unserer wirtschaftlichen Verhältnisse in jeder Hinsicht wird zustimmen müssen.

Das Püttersche Buch, das in klarer übersichtlicher, flüssig gehaltener Sprache und Form die reiche Erfahrung des langjährig erprobten Fachmanns wiedergibt, darf eines großen interessierten Leserkreises sicher sein. *H. Zondek.*

(Aus der II. deutschen medizinischen Universitäts-Klinik [*R. Jaksch-Wartenhorst*] in Prag.)

# Über hypochlorämischen Diabetes insipidus, nebst einem Beitrag zur Frage der Störungen der zentralen Regulation der Wasser- und Salzdiurese.

Von
**H. Holzer** und **O. Klein.**

*(Eingegangen am 7. Juli 1926.)*

Der Erforschung der Frage des Diabetes insipidus wurde gerade in den letzten $1^1/_2$ Jahrzehnten ein erhöhtes Interesse zuteil. In dieser Zeit wurde ein recht großes sowohl klinisch-kasuistisches als auch experimentelles Tatsachenmaterial zutage gefördert und auf Grund desselben versucht, den Fragen nach der Pathogenese und nach der Art der Störung des Wasser- und Salzhaushaltes beim Diabetes ins. näherzutreten. In bezug auf die Theorie des Diabetes ins. geht wohl die Entwicklung in den letzten Jahren immer mehr dahin, die Grundlage der pathologischen Vorgänge weniger in isolierten Störungen einzelner Organe oder in einer primären Alteration des physikalisch-chemischen Zustandes der Gewebe, als vielmehr gewissermaßen in einer Erkrankung des Gesamtorganismus, bzw. in einer Störung des Wasser- und Salzhaushaltes des letzteren zu erblicken, wobei eine Störung der zentral-nervösen Regulation in dem vielleicht oft komplizierten Bedingungskomplex das 1. Glied der Kette zu bilden scheint. Das Studium der in der Literatur geschilderten, genauer beobachteten Fälle zwingt wohl zu der Annahme, daß es sich bei der Gruppe von patholog. Prozessen, die wir unter dem Namen Diabetes ins. zusammenfassen, um eine Vielheit von Störungen handelt. Es wurde von verschiedenen Seiten (*W. H. Veil*, *E. Meyer* und *Meyer-Bisch*, *J. Bauer* und *Aschner* u. a.) versucht, das Tatsachenmaterial zu sichten und die verschiedenen Formen von Störungen je nach Art und Intensität der patholog. Einstellung des Wasser- und Salzhaushaltes in verschiedene Untergruppen einzuteilen. Die konsequente Durchführung einer solchen Einteilung scheitert jedoch an dem Vorkommen von Zwischenformen, die die Eigentümlichkeiten verschiedener Gruppen zeigen, ferner an dem Vorkommen von Übergängen der einen Form in die andere. Auch

nach der Seite der anderen Formen der Polyurie, die ihrem Wesen nach auf Grund der bis heute geltenden Begriffsbestimmung des Diab. i. von vornherein nicht zu dem Krankheitsbild zu zählen sind, ist eine scharfe Abgrenzung keineswegs immer so einfach durchführbar. Die nachfolgend mitgeteilten Beobachtungen bilden einen Beitrag zur Frage der Genese und des Mechanismus der Störung des Wasser- und Salzwechsels beim D. i. Sie sind schon aus dem Grunde von Interesse, da es sich hier um eine relativ frische, anderseits jedoch in gewissem Sinne stabilisierte Störung handelt.

Es handelte sich um einen 41jährigen Fabrikarbeiter J. A. Die entferntere Anamnese ergab: Keine hereditäre Belastung, als Kind Masern, Scharlach und Diphtherie durchgemacht, sonst immer gesund. Mäßiggradiger Alkoholismus, 5—6 Glas Bier. Jetzige Erkrankung begann zu Weihnachten 1925 ca. 8 Wochen vor dem Eintritt des Patienten in die Klinik. Die Erkrankung kam plötzlich, sozusagen über Nacht. Es trat plötzlich starkes Durstgefühl ein, Pat. mußte große Mengen eines wasserhellen Urins entleeren, außerdem hatte er mäßige Kopfschmerzen und Sehstörungen. Der Arzt, den Pat. aufsuchte, fand Zucker im Urin. Pat. wurde mit Insulininjektionen behandelt, sein Befinden besserte sich aber nicht. Im März 1926 wurde er an die Klinik gewiesen. Die subjektiven Beschwerden bestanden in Kopfschmerzen, Sehstörungen, starkem Durstgefühl. Der objektive Befund ergab anfangs März 1926: Thoraxorgane ohne pathologischen Befund. Die wiederholte ophthalmoskopische Untersuchung ergab nichts Pathologisches, Augenmuskeln o. B., Puls 60, derselbe war stets ziemlich langsam, später sogar zwischen 50 und 60. Der Blutdruck 150/90, später jedoch stets 125. Blutuntersuchung zeigte 4 830 000 Erythrocyten, 10,36 g Hämoglobingehalt (Sahli), 15 000 Leukocyten. Verteilung: 20% Lymphocyten, 2% Monocyten, 5% eosinophile und 73% neutrophile, polynucleäre Leukocyten. Die chemische Blutuntersuchung (Nüchternwerte) ergab: Blutzucker 0,097%, Reststickstoff 37,3 mg/%, Blutcalcium 11,3 mg/%, Alkalireserve (nach *van Slyke*) 61,5, Serum-Eiweißgehalt (refraktometrisch: 58,0) = 7,85% Eiweiß; Blutkochsalzgehalt 417,4 mg/%, Trockensubstanz (des Gesamtblutes) 19,35%, die Gefrierpunktserniedrigung $\triangle$ = *zwischen* —0,535 bis —0,540*). Von den Werten erscheinen die meisten als normal, auffallend waren nur die *relativ niedrige fast unternormale Molekularkonzentration,* der relativ niedrige Wert der Trockensubstanz und der *niedrige Blutkochsalzgehalt* (letzterer sowie die Molekularkonzentration sehr oft bestimmt). Die Harnmengen betrugen bei frei gewählter Kost (NaCl-Gehalt 15—20 g) 10—12 l, das spezifische Gewicht 1002 bis 1003, die NaCl-Konzentration des Urins 0,1—0,2%, die Gesamtausscheidung war der Diät entsprechend recht hoch: 15—22 g und mehr. Die röntgenologische Untersuchung der Schädelbasis (radiographische Aufnahme, Doz. *Herrnheiser*) ergab: Kalkarme Sella turcica, das Dorsum sellae erscheint verdünnt und unscharf. Resumierend lautete die Diagnose: Atrophie und wahrscheinlich auch leichte Destruktion des Dorsum sellae. Der Kohlenhydratstoffwechsel des Pat. war zur Zeit der Beobachtung auf der Klinik vollkommen normal. Nach Belastung mit 100 g (Tab. 1) Glucose zeigte die Blutzuckerkurve einen annähernd normalen Verlauf, im Harn wurde kein Zucker ausgeschieden. Der wiederholt untersuchte Nüchternblutzucker war niemals erhöht. Betreffs der anamnestisch festgestellten Glykosurie muß auf die bereits früher sehr oft erhobenen Befunde hingewiesen werden.

---

*) An 3 verschiedenen Tagen im Nüchternzustand bestimmt (immer je 3 Kontrollbestimmungen!).

Im Verlaufe des Diabetes insipidus sind glykosurische Perioden nichts Seltenes, sehr wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle durch Läsion vegetativer Zentren an der Hirnbasis (Medulla oblong. oder Zwischenhirn) bedingt. In bezug auf Lokalisation der Erkrankung zeigt auch der Fall weiterhin keine Besonderheiten. Es handelt sich jedenfalls um eine organische Veränderung in der Gegend der Regio infundibularis des Zwischenhirns (Tuber. cinereum). In dieser Beziehung unterscheidet sich der Fall in keiner Weise von sehr vielen anderen in der Literatur mitgeteilten Fällen. Welcher Art die Störung war, konnte nicht sichergestellt werden. Eine Lumbalpunktion wurde, um die Störung des Wasser- und Salzwechsels bei dem Pat. nicht zu beeinflussen, vorderhand nicht vorgenommen. Pat. wurde inzwischen entlassen (nach ca. 9wöchiger Beobachtung), er macht indessen zu Hause eine Quecksilberbehandlung (Schmierkapseln) durch. Für eine luetische Natur der Erkrankung liegt allerdings kein Anhaltspunkt vor (Anamnese! Die WaR. des Blutes negativ.) Pat. konnte weiter nicht vollständig untersucht werden, so unterblieb z. B. unter anderem die Untersuchung des N-Stoffwechsels, der Harnstoffausscheidung usw. Über die diesbezüglichen Ergebnisse soll später, falls der Pat. nochmals in klinische Beobachtung kommt, berichtet werden. Das Interessante an dem Falle war die eigenartige Stellung, die er in bezug auf die Störung des Wasser- und Salzwechsels unter den Formen des D. i. einnimmt. In dieser Beziehung liefern die Beobachtungen dieses Falles einen Beitrag zu den schwebenden, den Mechanismus der Störung des Wassers- und Salzwechsels beim Diabetes insipidus betreffenden Fragen.

Tabelle 1. *Fall A.*
*Belastung mit 100-g-Glucose.*

| Stunden p. c. | Blutzucker % | Harnzucker |
|---|---|---|
| Nüchtern | 0,084 | ø |
| 1/2 | 0,171 | ø |
| 1 | 0,151 | ø |
| 2 | 0,115 | ø |
| 3 | 0,101 | ø |
| 4 | 0,074 | ø |

Die hochgradige Polyurie und das niedrige spezifische Gewicht berechtigten wohl zu der Wahrscheinlichkeitsdiagnose Diabetes insipidus, der niedrige Blutkochsalzgehalt, die niedrige Molekularkonzentration ($\triangle$), die fehlende Bluteindickung, sowie die reichliche Kochsalzausscheidung durch den Harn, legten die Annahme nahe, daß es sich hier um die sog. hypochlorämische, hyperchlorurische Form dieser Erkrankung nach *W. H. Veil*, handelt. Betreffs der Berechtigung dieser Einteilung soll später noch die Rede sein. Das Besondere, das dieser Fall bot, war ferner der Umstand, daß es sich um einen relativ frischen Fall handelte, d. h. daß die Störung von relativ kurzer Dauer war. Anderseits zeigte die letztere bereits einen vollkommen stabilen Charakter. Mit Rücksicht auf diese Tatsachen erschienen die Beobachtungen über das Verhalten dieses Falles schon in bezug auf die Frage der Entwicklung des Mechanismus der Störung von Interesse.

Zur Sicherstellung der Diagnose, sowie um einen tieferen Einblick in die Art der vorliegenden Störung des Wasser- und Salzwechsels zu bekommen, wurden zunächst der Durstversuch, der Versuch mit Kochsalzbelastung (Zulage von 10 g im Nüchternzustand des Patienten), sowie der Pituitrinversuch vorgenommen*).

*) Die Versuche wurden z. T. wiederholt.

Der *Durstversuch*, welcher 3mal wiederholt wurde, ergab stets das gleiche Resultat. Bei Sistieren der Wasserzufuhr vom vorhergehenden Abend, (also durch ca. 18 Stunden) dauert die Polyurie in unverändertem Grade an. In der Zeit von 6 Stunden (8 Uhr morgens bis fast 2 Uhr nachmittags) werden über 2 Liter, in weiteren 3 Stunden (also in 9 Stunden) 3 Liter Urin ausgeschieden. (Tab. 2.) Der Körpergewichtsverlust beträgt ca. 3 kg. Der extrarenale Wasserverlust ist sehr gering. Im Gegensatz zum Verhalten der Mehrzahl der Fälle von Diabetes insipidus tritt während des Durstens nur mäßiggradige Bluteindickung ein. Besonders deutlich ist dies im ersten Durstversuch (12. III.), am 30. III. ist eine Bluteindickung nur angedeutet. *Bei allen Durstversuchen ist die Tatsache besonders auffallend, daß der Blutkochsalzgehalt stets niedrig bleibt.* Auch hier steht dieser Fall im Gegensatz zur Mehrzahl der beobachteten Fälle von Diabetes insipidus. Das spezifische Gewicht des Urins steigt in allen drei Durstversuchen deutlich an (bis 1005 und bis 1007). Es erreicht aber niemals das spezifische Gewicht von 1010—1011, welches der Molekularkonzentration des Blutes annähernd entspricht. Die Kochsalzkonzentration des Urins zeigt gleichfalls einen deutlichen, wenn auch mäßiggradigen Anstieg. (Tab. 2 u. 3.) Während des Durstversuches am 30. III. (Tab. 3) wurde zu Ende des Versuches die Molekularkonzentration des Serums ($\triangle$) ermittelt. Sie betrug — 0,542 (Mittelwert aus mehreren Bestimmungen). Trotz des starken Wasserverlustes des Organismus blieb also die Molekularkonzentration des Blutes (Gefrierpunktserniedrigung) niedrig, ja fast unter normal, trotz Wasserverlustes des Organismus durch die Zwangspolyurie kommt es also zu keiner Zunahme der festen Teile (Moleküle und Ionen) im Blutserum. Im Einklang damit steht auch der Befund, daß auch der Blutkochsalzgehalt während des Durstversuches niedrig bleibt. Die Kochsalzabgabe durch den Urin ist dabei eine mäßiggradige, sie beträgt das eine Mal in 9 Stunden über 6 g, das andere Mal in 6 Stunden ca. 4 g. Während des Durstens und der in dieser Zeit stattfindenden starken Wassermobilisierung wird offenbar das abgegebene Wasser ganz aus den Geweben mobilisiert (fehlender Wasserverlust des Blutes). Es kommt also der Wasserverlust auf Kosten des mobilisierten Gewebswassers zustande. So wie dies bereits früher bei einzelnen Fällen von Diabetes insipidus beobachtet wurde (*E. Meyer* und *Meyer-Bisch*), strömt auch hier während des Sistierens der Wasserzufuhr ein NaCl-armes, hypotonisches Gewebstranssudat aus dem Gewebe ins Blut und wird von der Niere ausgeschieden. Die niedrige Molekularkonzentration des Blutes und der niedrige NaCl-Gehalt bilden die Grundlage für diese Annahme, desgleichen auch die relativ geringe Kochsalzabgabe durch den Urin. Während des Durstens hatte der Pat. sehr starke Beschwerden, die aber dem Bilde der Wasser-

Tabelle 2. *Fall A. Durstversuch.*

| Zeit 12. III. | Harnmenge ccm | | Spez. Gewicht | Harn NaCl % | Harn NaCl g | Blut E. Z.*) | Blut Ser.-Refr.*) | Blut Blut NaCl mg/% | Körpergewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr | — | 2,130 | — | — | — | 4,440 | 58,3 | 417,4 | 63,8 |
| 8 „ 30 Min. | 420 | | 1001 | — | — | — | — | — | — |
| 9 „ 30 „ | 490 | | 1001 | — | — | — | — | — | — |
| 10 „ 30 „ | 366 | | 1002 | — | — | — | — | — | — |
| 11 „ 30 „ | 324 | | 1000 | — | — | — | — | — | — |
| 12 „ 30 „ | 330 | | 1000 | 0,176 | 4,45 | 4,340 | 60,5 | 448,1 | 61,4 |
| 1 „ 30 „ | 200 | | *1003* | — | — | — | — | — | — |
| 8—1 Uhr 30 M. | 2130 | | — | — | — | — | — | — | — |
| 2 Uhr 30 Min. | 214 | 796 | 1001 | — | — | — | — | — | — |
| 3 „ 30 „ | 220 | | 1001 | *0,233* | 1,8 | — | — | — | — |
| 4 „ 30 „ | 202 | | 1002 | — | — | — | — | — | — |
| 5 „ 30 „ | 160 | | 1005 | — | — | 4,850 | 64 | *417*,7 | 60,8 |
| 8—5 Uhr 30 M. | 2926 | | — | — | 6,25 | — | — | — | ca. —3,0 |
| Nacht . . . | 5500 | | Extrarenaler Gewichtsverlust sehr gering | | | | | | Differenz |
| Gesamtharnmenge . . | 8426 | | | | | | | | |

*) *Abkürzungen:* E. Z. = Erythrocytenzahl in Tausenden. Ser.-Refr. = Serum-Refraktion in Skalenteilen (Pulfrichs Eintauchrefraktometer, Harn NaCl, bestimmt nach *Volhard;* Blut NaCl bestimmt nach *Bang*).

Tabelle 3. *Fall A. Durstversuch.*

| Zeit 30. III. | Harnmenge ccm | Spez. Gewicht | Harn NaCl % | Harn NaCl g | Blut E. Z. | Blut Ser.-Refr. | Blut T. S.*) % | Blut NaCl mg/% | Körpergewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr 30 Min. | 275 | 1004 | 0,17 | 0,473 | 4,720 | 60 | 20,35 | 421,7 | 65,8 |
| 9 „ 30 „ | 500 | 1005 | 0,156 | 0,78 | — | — | — | — | — |
| 10 „ 30 „ | 530 | 1007 | 0,156 | 0,515 | — | — | — | — | — |
| 11 „ 30 „ | 480 | 1004 | 0,17 | 0,827 | — | — | — | — | — |
| 12 „ 30 „ | 290 | 1005 | 0,17 | 0,499 | — | — | — | — | — |
| 1 „ 30 „ | 280 | 1005 | 0,227 | 0,636 | 5,010 | 60,8 | 21,9 | 449,6 | 63,2 |
| | 2355 | — | — | — | — | — | — | — | — 2,6 |

Am Ende des Durstversuches (nach fast 16stündigem Dursten):
$\triangle$: — 0,542.**) R. N.: 68,5 mg/%.
Tropfenzahl des Serums, morgens nüchtern: 113,7
mittags 1 Uhr 30 Min.: 112,0
[Tropfenzahl des Wassers = 100]

*) T. S. = Trockensubstanz im Gesamtblut.
**) Am Morgen 8 Uhr 30 Min. war $\triangle$: — 0,54°.

verarmung und des Verdurstens entsprachen; urämische Symptome konnten jedoch nicht beobachtet werden. Der Reststickstoff betrug auch am Ende des Durstversuches 68,5 mg/% (Tab. 3), zeigte also einen leichten Anstieg über die Norm (nüchtern hatte der Pat. 37,3 mg/%), urämischen Werten entspricht also diese Zahl nicht. In dieser Beziehung unterscheidet sich unser Fall ganz wesentlich von anderen Fällen von Diabetes insipidus (*Leschke*, *Veil*), bei welchen nach mehrstündigem Dursten deutliche urämische Symptome aufgetreten sein sollen. Auch die RN-Werte dieser Fälle waren am Ende des Durstens sehr hoch und entsprachen denen wie sie auch bei Urämie beobachtet werden (bis 140 mg/%). Die Oberflächenspannung des Serums zeigte bei unserem Falle während des Durstens einen leichten Anstieg gegenüber dem Nüchternwert. Die Alkalireserve stieg während des Durstens trotz Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz von 50,2 auf 55,6 an.

Tabelle 4. *Fall A. Belastung mit 10 g NaCl.*

| Zeit | Harnmenge ccm | Spez. Gewicht | Harn NaCl % | Harn NaCl g | Blut E. Z. | Blut Ser.-Refr. | Blut NaCl mg/% | Körpergewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr 30 Min. | 24 | 1003 | 0,046 | — | 4,860 | 63 | 430,7 | 64 |
| 8 „ 45 „ | 10 g NaCl + 500 ccm Wasser | | | | | | | |
| 9 „ 45 „ | 510 | 1005 | 0,19 | 0,979 | 4,660 | 58 | 457,3 | — |
| 10 „ 45 „ | 360 | *1007* | 0,356 | 1,281 | *4,540* | 58,5 | 442,8 | — |
| 11 „ 45 „ | 420 | 1006 | 0,410 | 1,726 | 4,850 | 61,0 | 438,8 | — |
| 12 „ 45 „ | 350 | *1005* | *0,505* | 1,771 | 5,020 | 60,6 | *441,8* | 62,5 |
| | 1640 | — | — | — | — | — | — | − 1,5 |
| 4 Uhr | 1650 | 1003 | 0,186 | 3,069 | 4,770 | 60,7 | 456,8 | — |
| | 3290 | — | — | — | — | — | — | — |
| 7 Uhr | 1720 | 1005 | 0,123 | 2,117 | *3,550* | — | 467,7 | — |
| Nacht | 5500 | — | 0,136 | 7,535 | — | — | — | — |
| | 10510 | — | — | 18,478 | — | — | — | — |

Am Nachtag 8 Uhr morgens: 64,7

Der Versuch mit *Kochsalzbelastung* (Tab. 4) zeigte bei unserem Fall folgendes eigentümliche Verhalten. Beim gesunden Individuum tritt nach Belastung bzw. nach einer Zulage von 10 g Kochsalz nach kochsalzarmer oder kochsalzmittlerer Vorperiode fast immer eine Wasserzunahme des Blutes ein (physiologische Kochsalzreaktion, *W. H. Veil*). Beim Diabetes insipidus, bei den ausgesprochenen, echten Formen desselben kommt es nach Zufuhr von größeren Mengen NaCl zu einer deutlichen Zunahme der Blutkonzentration und einem beträchtlichen Anstieg des Blutkochsalzspiegels [(pathologische Kochsalzreaktion) *W. H. Veil*, *Socin*]. Gleichzeitig kommt es in der Mehrzahl der Fälle

zu einer deutlichen Steigerung der Polyurie, wobei die Kochsalzkonzentration im Urin nur wenig oder gar nicht ansteigt, das Plus an zugeführtem Kochsalz wird hier, soweit es überhaupt ausgeschieden wird, durch Steigerung der Polyurie, also durch Mobilisierung von Gewebswasser eliminiert, und nicht durch Steigerung der Kochsalzkonzentration. Die Folge davon ist ein meist ziemlich hochgradiger Körpergewichtsverlust infolge Steigerung der Zwangspolyurie an Tagen, an denen solche Zulagen verabfolgt werden. Bei den meisten Fällen hängt der Grad der Polyurie überhaupt von der Höhe der Kochsalzzufuhr ab (*Talquist, E. Meyer, Lichtwitz*). Unser Fall weicht diesbezüglich von der überwiegenden Mehrzahl der beobachteten Fälle von Diab. i. ab. Es steigt hier nach Belastung mit 10 g Kochsalz bei gleichzeitiger Zufuhr von $^1/_2$ l Wasser das spezifische Gewicht bis 1007 an, die Kochsalzkonzentration im Urin steigt von 0,04 auf *0,5%* an, d. i. eine Zunahme um 900%. Die Kochsalzausscheidung (Gesamtausscheidung) ist dabei sehr hoch. Interessant ist, daß der Blutkochsalzspiegel, namentlich in den ersten 5 Stunden kaum ansteigt. *In dem Moment, in welchem die Kochsalzkonzentration des Urins den Wert von 0,5% erreicht, beträgt der Blutkochsalzgehalt nur 0,44%.* Die Niere ist in diesem Falle also fähig, die Konzentration des Kochsalzes im Urin gegenüber der des Blutes wesentlich zu erhöhen. Der hohe Wert des prozentuellen Kochsalzgehaltes des Urins ist um so bemerkenswerter als gleichzeitig die Polyurie weiter anhält, also in viel Harn viel Kochsalz in relativ hoher Konzentration ausgeschieden wird. *Die Polyurie an diesem Tage ist keineswegs hochgradiger, ja sogar eher geringer als an den Tagen ohne Extrazulage von Kochsalz.* Sie beträgt in 5 Stunden etwas über $1^1/_2$ l, also keinesfalls mehr als in den entsprechenden Kontrollversuchen ohne Kochsalzzufuhr, z. B. im Vergleich zu den Konzentrationsversuchen. Hier ist die Polyurie trotz fehlender Wasserzufuhr — am Tage der NaCl-Belastung wurde $^1/_2$ l Wasser zugeführt — fast größer als am Tage, an welchem Kochsalz zugelegt wurde. *Die Kochsalzzulage führt also in diesem Fall keinesfalls zu einer Steigerung der Polyurie.* Auch diesbezüglich findet sich ein Gegensatz zwischen unserem Fall und den meisten Fällen von ausgebildetem D. i., bei welchen letzteren jede Extrazulage von Kochsalz zu einer Steigerung der Zwangspolyurie und Körpergewichtsabnahme führt. Der Körpergewichtsverlust war am Tage der Extrazulage mit Kochsalz nicht größer als in dem entsprechenden Zeitpunkt an den Tagen, an welchen der Durstversuch vorgenommen wurde*). Die Blutkonzentration weicht auch in ihrem Verhalten während des Kochsalzversuchs von dem diesbezüglichen Verhalten der meisten D. i.-Fälle ab. Während bei den letzteren eine deut-

*) Nach 24 Stunden betrug das Körpergewicht 64,7 kg, um 0,7 kg mehr als am Morgen des Versuchstages.

liche, oft recht hochgradige Bluteindickung eintritt (pathologische Kochsalzreaktion), verhält sich die Kochsalzreaktion nach Zulage in unserem Fall beinahe so wie bei Stoffwechselgesunden. Es tritt nur zeitweise ganz geringe Bluteindickung ein, im überwiegenden Teil der Blutentnahmen wird jedoch — namentlich in den späteren Stunden — eine deutliche Blutverdünnung erkennbar. In bezug auf die Ausscheidung der Kochsalzzulage ergibt sich eine mäßiggradige Retention in den ersten 24 Stunden. Der größte Teil wird jedoch ausgeschieden, und zwar, wie erwähnt, nicht durch Zunahme der Polyurie, sondern durch Zunahme der Kochsalzkonzentration im Urin. Wir haben also im Kochsalzversuch die Tatsache feststellen können, daß unser *Fall den größten Teil der Zulage ausscheidet durch Steigerung der NaCl-Konzentration.* Die geringgradige Retention von NaCl, zu welcher dieser Fall zu neigen scheint, muß wohl anders aufgefaßt werden als die NaCl-Retention bei den ausgebildeten Fällen von Insipidus. Darauf wollen wir weiter unten noch zurückkommen.

Tabelle 5. *Fall A. Pituitrinversuch.*

| Zeit | Harnmenge | Spez. Gew. | NaCl % | NaCl g | Blut E. Z. | Blut Ser.-Refr. | Blut NaCl mg/% | Blut T. S. % | Blut Bz.*) mg/% | Körper-Gewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr | 332 | 1002 | 0,246 | 0,812 | 4,940 | 60 | 470,6 | 21,45 | 97 | *63,15* |
| 8 „ 45 Min. | 2 Ampullen Pituitrin | | | | | | | | | |
| 9 „ 15 „ | 1 l Wasser | | | | | | | | | |
| 9 „ 45 „ | 200 | 1006 | 0,41 | 0,822 | 4,520 | 58,1 | 454,5 | — | 104 | — |
| 10 „ 45 „ | 90 | 1013 | *1,01* | 0,913 | 4,390 | 57,8 | 442,4 | 19,75 | 91 | — |
| 11 „ 45 „ | 61 | 1012 | 0,90 | 0,542 | *4,130* | *56,6* | *429,2* | — | 85 | — |
| 12 „ 45 „ | 70 | 1010 | 0,34 | 0,238 | 4,250 | 56,6 | 430,2 | 19,35 | 74 | 63,7 |
| 1 „ | Pituitrin 2 Amp. | | | | | | | | | |
| 4 „ | „ 2 „ | | | | | | | | | |
| 4 „ | 132 | *1016* | 0,38 | 0,487 | 4,380 | 58,9 | 441,0 | *19,3* | — | — |
| 7 „ | 180 | 1018 | 0,52 | 0,938 | 4,080 | 53,4 | 436,1 | — | — | — |
| | 733 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Nacht | 1730 | 1009 | 0,25 | 4,189 | — | — | — | — | — | — |
| Ges. Harnm. | 2460 | — | 0,363 | 8,941 | — | — | — | Am Nachtag | | *65,5* |

Die *Versuche mit Pituitrin* (Tab. 5) zeigten, daß unser Fall auf Hypophysenhinterlappenextrakt prompt reagierte. Im 1. Pituitrinversuch (17. III.), sowie auch in den folgenden, wurde stets das gleiche Verhalten beobachtet: Es tritt eine deutliche Diuresehemmung ein, zugleich auch eine deutliche Zunahme der Konzentration des Urins. Am 17. III. wurden 3mal 2 Ampullen Pituitrin injiziert. Die Harnmenge betrug in ca. 11 Stunden nur 733, das spezifische Gewicht stieg in den Abend-

*) Blutzucker (nach Bang).

stunden bis 1018 an, schon 2 Stunden nach der ersten Injektion hat das spezifische Gewicht 1013 erreicht (also die Blutisotonie überschritten). Die NaCl-Konzentration stieg bis 1%, während der NaCl-Gehalt des Blutes in mäßigem Grade abgesunken war. In dem Zeitpunkt, in welchem der NaCl-Gehalt des Harnes 1% beträgt, beträgt der NaCl-Gehalt des Blutes nur 0,442%. Charakteristisch war ferner das Verhalten des Blutes; dasselbe nahm unter der Wirkung des Pituitrins ganz bedeutend an Wasser zu (Sinken sowohl der Erythrocyten als auch des Serumeiweißgehaltes als auch der Trockensubstanz). Also zeigte unser Fall eine in allen Qualitäten für das Verhalten beim D. i. typische Reaktion: Diuresehemmung, Anstieg der Konzentration des Harnes (Steigerung der Molendiurese, insbesondere Ansteigen der Kochsalzkonzentration), im Blute typische Hydrämie. Das Körpergewicht zeigte unter Pituitrinwirkung den charakteristischen Anstieg: 2 kg in 24 Stunden. *Die gesamte Kochsalzausscheidung in 24 Stunden war geringer als an den Tagen vor und nach dem Versuch. Es fand also an diesem Tage jedenfalls eine ganz wesentliche Kochsalzretention statt**). Von dieser Eigentümlichkeit soll später gleichzeitig bei Erörterung der NaCl-Retention nach Kochsalzzulagen noch die Rede sein. Am nächsten Tage ließ die Wirkung des Pituitrins auf die Diurese nach, wie dies ja für gewöhnlich beobachtet wird. Die Harnmenge zeigt wiederum einen deutlichen Anstieg von $2^1/_2$ l am 1. Tag auf über 6 l am 2. Tag. In manchen Fällen beobachtet man ja bei länger dauernder Pituitrineinwirkung den plötzlichen Eintritt einer mächtigen Harnflut, in dem das retinierte Wasser explosionsartig entleert wird (s. b. *W. H. Veil*).

Am 24. III. wurde *gleichzeitig Pituitrin mit einer Kochsalzzulage* verabfolgt (Tab. 6). Wir sehen hier die gleichen Erscheinungen in vielleicht etwas verstärktem Grade wie bei bloßer Pituitrineinwirkung. Die Diuresehemmung ist hier vielleicht etwas geringer. Das spezifische Gewicht zeigt auch hier einen beträchtlichen Anstieg (1016) desgleichen die NaCl-Konzentration (über 1,1%). Die Blutverdünnung ist hier eine noch höhergradige als im Pituitrinversuch ohne Kochsalzzulage. Die Erythrocyten sinken um mehr als $1^1/_2$ Millionen, der Serumeiweißgehalt um fast 2%**). Der Blutkochsalzspiegel bleibt auch hier niedrig. Zu

---

*) Trotzdem kann nicht davon die Rede sein, daß hier die „Insufficienz der Kochsalzausscheidung", wie *Lichtwitz* meint, auch im Hypophysinversuch erhalten bleibt; denn die *Kochsalzkonzentration* ist in einzelnen Harnportionen eine sehr hohe, im folgenden Versuch (Pituitrin + NaCl-Zusatz) sogar noch höher. Die positive NaCl-Bilanz in 24 Stunden hat einen andern Grund. Sie ist die Folge der Salzavidität der durch die Polyurie demineralisierten Gewebe, die bei Beseitigung der Harnflut unter Pituitrin eben zur Retention von Kochsalz führt.

**) Vielleicht handelt es sich um eine Summation der Effekte „Hydrämie nach Pituitrin + physiol. NaCl-Reaktion des Blutes" auf den intermediären Wasserwechsel.

einer Zeit, in der die Kochsalzkonzentration im Harn 1,1% beträgt, beträgt der NaCl-Gehalt des Blutes nur 0,43%. Die NaCl-Ausscheidung in 24 Stunden verhält sich so wie im reinen Pituitrinversuch: der größte Teil der Zulage wurde ausgeschieden, ein Teil retiniert.

Tabelle 6. *Fall A. Pituitrin und NaCl-Belastung.*

| Zeit | Harnmenge | Spez. Gew. | Harn NaCl | Harn NaCl | Blut | | | Körpergewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | E. Z. | Ser.-Refr. | NaCl | |
| | ccm | | % | g | | | mg/% | kg |
| Nüchtern 8 Uhr 45 Min. | 290 | 1004 | 0,19 | 0,557 | *4,910* | *61,6* | 426,5 | 64,2 |
| 9 „ | 2 Ampull. Pituglandol | | | | | | | |
| 9 „ 15 „ | 12 g NaCl + 1500 g Wasser | | | | | | | |
| 10 „ | 220 | 1011 | 0,56 | 1,232 | 4,670 | 60,6 | 427,8 | — |
| 11 „ | 90 | 1015 | *1,11* | 1,002 | 4,120 | 56,3 | *432,2* | — |
| 12 „ | 136 | 1016 | 0,95 | 1,326 | *3,980* | *56* | 427,8 | — |
| 1 „ | 136 | 1012 | *0,84* | 1,088 | 4,600 | 56 | 435,2 | — |
| 1 „ | *582* | — | — | 4,648 | — | — | — | 65,0 |
| | 2 Ampull. Pituglandol | | | | | | | |
| 4 „ 30 „ | 400 | 1011 | 0,84 | 3,348 | 3,890 | 58,8 | — | — |
| 7 „ 30 „ | 700 | 1006 | 0,39 | 2,754 | 3,200 | 55,0 | 466,5 | — |
| | *1682* | — | — | 10,750 | — | — | — | — |
| | 2 Ampull. Pituglandol | | | | | | | |
| Nacht . . . | 1700 | — | 0,56 | 9,52 | — | — | — | — |
| | *3382* | — | — | *20,27* | — | — | — | — |

Tabelle 7. *Fall A. Insulinversuch.*

| Zeit | Harnmenge | Spez. Gewicht | Blut | | | | Körpergewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | E. Z. | Ser.-Refr. | NaCl | Bz. | |
| | | | % | | mg/% | % | kg |
| Nüchtern | 480 | 1002 | *4,960* | 59,0 | 409,8 | 0,106 | 64,6 |
| 9 Uhr 10 Min. | 50 Einh. Insulin + 100 g Glucose + 1000 g Wasser | | | | | | |
| 10 „ 20 „ | 760 | 1004 | 4,750 | 58,0 | 419,7 | 0,126 | — |
| 11 „ 20 „ | 500 | 1005 | 4,400 | 57,7 | 428,0 | 0,113 | — |
| 12 „ 20 „ | 450 | 1005 | 4,400 | 58 | 440,2 | 0,060 | — |
| | Insulin (30 E.) | | | | | | |
| 1 „ 20 „ | 510 | 1004 | 4,630 | *56,0* | 465,8 | 0,058 | — |
| | 2220*) | — | — | — | — | — | — |
| 4 „ 30 „ | 2000 | — | 4,370 | 59,0 | 426,8 | 0,091 | — |
| | Insulin (30 E.) | | | | | | |
| 7 „ | *2000* | — | *4,160* | *55,8* | ? | 0,089 | — |
| Nacht | 6000 | — | — | — | 8 Uhr morgens des folgend. Tages | | 65,7 |
| | 12220 | | | | | | |

*) Die nüchtern entleerte Harnportion nicht eingerechnet.

Bei dem Fall wurde mehrere Mal versucht, durch *Insulin* auf die Diurese einzuwirken. Eine Hemmung der Diurese durch Insulin wurde in keinem der des öfteren wiederholten Versuche beobachtet. Man hatte im Gegenteil beinahe den Eindruck, daß die Polyurie an den Insulintagen größer war. Dagegen wurde in allen Insulinversuchen eine deutliche Änderung des intermediären Wasserwechsels beobachtet; nämlich der Eintritt einer ganz wesentlichen Wasseranreicherung im Blute. Ein ähnlicher Befund wurde bereits in anderen Fällen von Störung der zentral nervösen Regulation des Wasserhaushaltes gefunden (bei 2 Fällen von Kombination von Diabetes mellitus mit hochgradiger zentral-nervös bedingter von der Kohlenhydratstoffwechselstörung unabhängiger Polyurie). [*O. Klein*[10]).] Beim D. i. hat *Villa* ein ähnliches Verhalten beobachten können. *Villa* konnte sogar feststellen, daß unter Insulinwirkung bei seinem Fall von D. i. eine Zunahme der Gesamtblutmenge eintrat. Unser Fall unterscheidet sich von dem seinigen jedoch dadurch, daß eine gleichzeitige Hemmung der Diurese fehlte, während in dem Fall von *Villa* mit der Blutverdünnung eine Diuresehemmung unter der Einwirkung von Insulin beobachtet werden konnte. Trotz der hochgradigen Polyurie an den Insulintagen stieg bei unserem Fall, namentlich in den ersten Stunden nach der Insulininjektion das spezifische Gewicht des Urins, und zwar in allen Versuchen ganz deutlich an.

Interessant war nun das Verhalten unseres Falles unter *kombinierter Insulin-Pituitrinwirkung* (Tab. 8.). An diesem Tage wurden 3 mal je 2 Ampullen Pituitrin und 3mal je 40 E. Insulin injiziert. Wir sehen, daß der Pituitrineffekt bei gleichzeitiger Einwirkung von Insulin verstärkt wird. Besonders deutlich gilt das für die diuresehemmende Wirkung. *An dem Tage von kombinierter Pituitrin und Insulineinwirkung betrug die Harnmenge um 7 Uhr* abends *nur 559 ccm, wiewohl am Morgen nach der Pituitrin- und Insulininjektion 1 l Wasser zugeführt worden war. Im Vergleich zum Pituitrinversuch (an welchem bis zu dieser Stunde 800) und zum Pituitrin-Kochsalzversuch, an welchem bis zu dieser Stunde 1600 g* $H_2O$ *ausgeschieden worden waren, bleibt die Diurese unter kombinierter Pituitrin- und Insulinwirkung ganz wesentlich zurück. Die gleiche Verstärkung der Pituitrinwirkung durch die Kombination mit Insulin tritt auch im Verhalten des spezifischen Gewichtes zu Tage.* Dasselbe erreicht den *Maximalwert von 1023,* die *NaCl-Konzentration im Urin 1,12%. Im Blute beträgt in diesem Zeitpunkt der Kochsalzgehalt nur 0,413%.* Auch die *Blutverdünnung ist sehr hochgradig.* (Verhalten von Erythrocyten und Serumeiweiß). Der recht niedrige Wert des Blutkochsalzspiegels mag zum Teil in direkter Beziehung zur Insulinwirkung stehen, da wir unter Insulinwirkung allerdings besonders deutlich nur beim Diabetiker einen Abstrom von Kochsalz aus dem Blut ins Gewebe in den ersten Stunden nach der Injektion beobachten können. [*O. Klein*[10]).] Auffallend ist ferner

die starke Polyurie in der Nacht, sie ist viel größer als im reinen Pituitrinversuch. Auch diese Erscheinung kann mit der Insulinwirkung zusammenhängen. In zahlreichen Versuchen konnten wir in eigenen Untersuchungen[12]) als auch in gemeinsam mit *E. Rischawy*[13]) durchgeführten in bezug auf die Einwirkung auf die Diurese 2 Phasen des Insulineffektes unterscheiden: Nach einer Phase der Diuresehemmung in den 1. Stunden*) nach der Insulininjektion eine 2. Phase, in welcher häufig ein sehr starker diuresesteigender Einfluß des Insulins eintritt.

Tabelle 8. *Fall A. Einwirkung von Pituitrin und Insulin.*

| Zeit | Harnmenge | Spez. Gewicht | Harn NaCl % | Harn NaCl g | Blut E. Z. | Blut Ser.-Ref. | Blut NaCl mg/% | Blut B. Z. % | Körper-Gewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nüchtern 9 Uhr | 410 | 1004 | 0,227 | 0,931 | *4,950* | *59,4* | 426,4 | 0,073 | 63,2 |
| 9 „ | 2 Ampull. Pituitrin + 40 Einh. Insulin | | | | | | | | |
| 9 „ 15 Min. | 1000 g Wasser | | | | | | | | |
| 10 „ | 150 | 1015 | 0,78 | *1,171* | 4,980 | 57,0 | 410,2 | 0,058 | — |
| 11 „ | 100 | 1018 | *1,12* | 1,114 | 4,550 | 57,0 | 413,3 | 0,048 | — |
| 12 „ | 44 | 1017 | 0,95 | 0,417 | 4,130 | 56,2 | 427 | 0,056 | — |
| 1 „ | 35 | 1020 | 0,67 | 0,235 | 4,300 | 56 | 423,1 | 0,049 | 63,7 |
| | *329* | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 2 Ampull. Pituitrin + 40 Einh. Insulin | | | | | | | | |
| 5 Uhr | 84 | *1023* | 0,43 | 0,356 | 4,070 | — | 439,2 | 0,072 | — |
| | 2 Ampull. Pituitrin + 40 Einh. Insulin | | | | | | | | |
| 7 „ | 146 | 1013 | 0,39 | 0,547 | *3,950* | *55,6* | — | 0,092 | — |
| | *559* | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Nacht | 3900 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 4459 | — | — | — | — | — | — | — | — |

Tabelle 8 b. *Fall A. Kombinierte Pituitrin- und Insulineinwirkung durch 3 Tage.*

| Datum | Harnmenge | Spez. Gew. | NaCl. % | NaCl. g | Blut E. Z. | Blut Ser.-Refr. | Blut T. S. % | Blut B. Z. % | Blut NaCl mg/% | Körpergewicht kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. IV. | 8200 | 1003 | 0,152 | 12,46 | — | — | — | — | — | 65,4 | — |
| 13. IV. | 7500 | 1004 | 0,096 | 7,2 | — | — | — | — | — | — | — |
| 14. IV. | 3500 | 1010 | 0,404 | 14,14 | 4,710 | 61,0 | 20,8 | 0,067 | 442,5 | 66 | Pit.**) Ins.***) |
| 15. IV. | 2500 | 1010 | 0,488 | 12,2 | — | — | — | — | — | — | „ „ |
| 16. IV. | 4700 | 1011 | — | — | 3,860 | 56,8 | 19,7 | 0,086 | 420,4 | 67,6 | „ „ |
| 17. IV. | 10800 | 1004 | — | — | 4,050 | — | — | 0,093 | 438,5 | 67 | „ — |

*) Diese ist jedoch nur dann deutlich ausgesprochen, wenn nach der Insulininjektion Kohlenhydrate zugeführt werden.

**) Pituitrin: 6 Ampullen pro Tag.

***) Insulin: 100 Einheiten täglich.

Tabelle 8c. *Fall A. Aenderung der Blutbeschaffenheit unter kombinierter Pituitrin- und Insulineinwirkung.*

| Zeit | Blut | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | B. Z. % | E. Z. | Ser.-Refr. | T. S. % | NaCl mg/% | |
| Nüchtern 8 Uhr 50 Min. | 0,067 | *4,710* | 61 | *20,8* | 442,5 | △: — 0,55° C |
| | I. Tag → 2 Ampullen Pituit. + 40 E. Insulin | | | | | |
| 10 „ 50 „ | 0,034 | 3,560 | 55,6 | 19,2 | 425,1 | |
| 12 „ 50 „ | 0,055 | 3,970 | 56,0 | 20,6 | 422,4 | |
| | → 2 Ampullen Pituit. + 40 E. Insulin | | | | | |
| 5 „ | 0,091 | 3,820 | 58,0 | — | 445,0 | |
| | II. Tag → Früh 2 Ampullen Pituitrin + 20 E. Insulin | | | | | |
| 12 „ | — | 3,870 | 56,5 | — | 450,0 | |
| | Im Verlaufe des Tages noch 2×2 Amp. Pituitr. + 20 E. Insulin | | | | | |
| 9 „ 30 „ | 0,086 | 3,860 | 56,8 | 19,7 | 420,4 | |
| | III. Tag 2 Ampullen Pituitrin + Insulin | | | | | |
| 1 „ 30 „ | 0,131 | *3,470* | *55* | *19,1* | 445,5 | △: —0,595° C |

Die Polyurie in den Nachtstunden, die wir in diesem kombinierten Pituitrin-Insulinversuch beobachten konnten, ist wohl auf diese 2. Wirkungsphase des Insulins zurückzuführen. Trotz der Polyurie in der Nacht bleibt aber ein Körpergewichtszuwachs von 2 kg dauernd bestehen. Das Insulin bewirkt jedoch noch in anderer Beziehung eine Verstärkung des Pituitrineffektes. Während die diuresehemmende Wirkung des Pituitrins bei länger dauernder Applikation immer mehr abnimmt, gelingt es durch gleichzeitige Applikation von Insulin den Pituitrineffekt anhaltender zu gestalten. Dies zeigt der Versuch auf Tabelle Nr. 8b und c, in welchem durch 3 Tage hindurch gleichzeitig Pituitrin und Insulin 3mal täglich in der oben angegebenen Dosierung appliziert wurde. Wir sehen, daß die Harnmengen dauernd niedrig bleiben. Auch das Durstgefühl war an diesen Tagen wesentlich geringer. Die Blutkonzentration zeigt gleichfalls nahezu eine Summation der Effekte des Insulins und Pituitrins, d. h. eine verstärkte Blutverdünnung. Am 3. Tage der kombinierten Einwirkung beider Hormone beträgt der Wert der Blutkonzentration in den Mittagsstunden (Tab. 8c): E. Z. 3, 470 000, der Serumeiweißgehalt war gegenüber dem Ausgangswert (im Nüchternzustand vor der kombinierten Pituitrin-Insulineinwirkung) um fast 2%, die Trockensubstanz um 1,7% abgesunken. Diese Verstärkung bzw. Veränderung des Pituitrineffektes durch das Insulin ist vielleicht auch von therapeutischem Interesse*). Interessant ist, daß

*) Es kann diese Verstärkung des Pituitrineffektes durch das Insulin wohl auf die durch das letztere Hormon begünstigte Wasserbindung im Gewebe zurückgeführt werden (s. d. diesbezüglichen früheren Untersuchungen).

die sonst stets niedrige Molekularkonzentration unter kombinierter Insulin-Pituitrineinwirkung einen deutlichen Anstieg zeigte. Sie betrug am 3. Tage der kombinierten Medikation: $\triangle = -0{,}595°$, während sich die Molekularkonzentration des Serums bei dem Falle, wenn er unbeeinflußt war, ja sogar auch im Durstversuch stets bei $-0{,}54°$ bewegte.

Tabelle 9. *Fall A. Novasurolversuch.*

| Zeit | Harnmenge | Spez. Gewicht | Harn NaCl % | Harn NaCl g | Blut E. Z. | Blut Ser.-Refr. | Blut T. S. % | Blut NaCl mg/% | Körpergewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nüchtern 8 Uhr 50 Min. | 350 | 1004 | 0,23 | 0,794 | 4,610 | 62 | 20,3 | 446,7 | 65,15 |
| → 8 Uhr 50 Min. | 2 ccm Novasurol (intravenös) + 1 l Wasser | | | | | | | | |
| 9 ,, 20 ,, | — | — | — | — | 4,580 | — | — | 446,5 | — |
| 9 ,, 50 ,, | 320 | 1004 | 0,338 | 1,082 | 4,630 | 60,3 | — | 453,3 | — |
| 10 ,, 50 ,, | 700 | 1007 | 0,504 | 1,512 | 4,830 | 61 | 21,1 | 431,5 | — |
| 11 ,, 50 ,, | 520 | 1011 | 0,725 | 3,775 | 4,660 | 62,4 | — | 444,0 | — |
| 12 ,, 50 ,, | 450 | 1007 | 0,67 | 3,015 | 4,760 | 62,4 | — | 438,9 | 64,3 |
| | 1990 | — | — | 9.384 | — | — | — | — | — |
| 5 Uhr | 900 | 1007 | 0,67 | 6,03 | 4,790 | 61,4 | 20,9 | 448,7 | — |
| Nacht | 5900 | 1005 | 0,155 | 9,166 | — | — | — | — | — |
| in 24 Stunden | 8790 | — | 0,28 | 24,58 | — | — | — | — | — |

Bei unserem Fall wurden ferner Versuche vorgenommen, mit Novasurol und Salyrgan auf den Wasserhaushalt einzuwirken. *Unter Novasurol (Tab. 9) beobachteten wir einen Anstieg der Kochsalzkonzentration des Urins bis* über *0,7%*. Die diuresehemmende Wirkung war jedoch gering, desgleichen fehlte auch eine deutliche Beeinflussung des intermediären Wasserwechsels. Die NaCl-Ausscheidung in 24 Stunden war bei der hohen Kochsalzkonzentration des Urins unter anhaltender Polyurie relativ hoch. Unter Einwirkung von Salyrgan trat wie die Tabellen zeigen, eine deutliche, wenn auch nicht sehr beträchtliche Abnahme der Polyurie ein, sowie eine Zunahme der Kochsalzkonzentration des Urins bei ca. gleichbleibender Gesamtausscheidung des Kochsalzes in 24 Stunden. Auffallend war ferner die unter Salyrganwirkung zu beobachtende starke Senkung des Blutkochsalzspiegels. Es scheint auch die extrarenale Wasserabgabe an den Salyrgantagen erhöht gewesen zu sein. Es ist möglich, daß die Herabsetzung der Harnmenge z. T. mit diesem letzteren Moment zusammenhängt. Primär scheinen sowohl Sayrgran als auch Novasurol vor allem auf eine Steigerung der Molendiurese, d. h. richtiger der NaCl-Konzentration einzuwirken. Einen so eklatanten Effekt im Sinne der Hemmung der Wasserdiurese und Förderung der Molendiurese wie sie *Bauer* und *Aschner* bei ihren Fällen beobachtet haben, konnten wir bei unserem Falle nicht feststellen.

Ausgehend von der von mancher Seite geäußerten Ansicht, daß Reizzuständen des vegetativen Nervensystems, insbesondere des Parasympathicus ein Einfluß auf die Polyurie und pathologische Diurese zukommt, versuchten wir bei unserem Falle die Polyurie durch Atropin, ferner durch Calcium (Calcium-chlorid 10 proz. Lösung intravenös) zu beeinflussen. Wir haben weder in bezug auf die Polyurie, noch auf den intermediären Wasser- und Salzwechsel eine Änderung unter der Einwirkung von Atropin oder Calcium beobachten können. Diesbezüglich verhielt sich unser Fall abweichend von den Fällen von hypochlorämischen D. i. von *W. H. Veil*, welche eine deutliche Reaktion auf Atropin zeigten. Desgleichen wurden Testespräparate [(Testiglandol, Extractum testes*)] sowohl subcutan als auch per os in Tablettenform versucht. Auch hier konnte keine Beeinflussung der Diurese festgestellt werden. Möglicherweise war die Medikation aller dieser Mittel eine zu kurze (5 Tage). In der Zeit der Applikation der Testespräparate trat eine Besserung des subjektiven Befindens ein. Das Durstgefühl war weniger quälend, der Schlaf besser, die Kopfschmerzen geringer. Ein objektiver Erfolg fehlte jedoch. Das Gleiche muß betreffs der Cesolpräparate gesagt werden. Auch hier nur Besserung des subjektiven Befindens, Abnahme des Durstgefühls, jedoch keine Änderung in bezug auf Polyurie und intermediären Wasserwechsel! Unter Einwirkung von Proteinkörpern (Caseosan), welche parenteral zugeführt wurden, trat subfebrile Temperatur ein, auch hier fehlte jede Beeinflussung der Diurese.

Tabelle 10. *Fall A. Schwitzversuch.*

| Zeit | Blut | | | Harnmenge | Körpergewicht |
|---|---|---|---|---|---|
| | E. Z. | Ser.-Refr. | NaCl mg/% | spez. Gewicht | kg |
| Nüchtern 10 Uhr | 4,710 | 61,3 | 452,4 | | 64,6 |
| 10 Uhr 30 Min. bis 11 Uhr 30 Min. Glühlichtbad, — Schwitzen (11—11 Uhr 30 Min.). | | | | | |
| 11 „ 30 „ | 4,210 | 57,4 | 363,4 | 900/1006 | |
| 12 „ | 3,830 | 58,0 | 409,6 | NaCl | |
| 12 „ 30 „ | 4,080 | 58,4 | 456,1 | 0,227% | |
| 1 „ 30 „ | 4,240 | 59,5 | 461,6 | = 2,04 g | 63,3 |
| | | | Körpergewichtsverlust: | | — 1,3 |

Sehr interessant und instruktiv in bezug auf die Art der Störung im vorliegenden Fall war das Verhalten von Diurese und intermediärem Wasserwechsel nach Schwitzen und Aderlaß. Im Schwitzversuch (Tab. 10) ($^1/_2$ Stunde langes Schwitzen im Schwitzkasten — elektrisches Glühlicht-

*) Siehe bei *Rothmann* (Med. Klinik 1925, 1537) über Wirkung der Testespräparate auf den Diabetes insipid.

Tabelle 11. *Fall A. Aderlaßversuch.*

| Zeit | Blut | | | | Harnmenge | Spez. Gew. | NaCl | NaCl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | B. Z. % | E. Z. | Ser.-Refr. | NaCl mg/% | ccm | | % | g |
| Nüchtern 8 Uhr 30 Min. . . | 0,094 | 4,860 | 62,3 | 414,9 | 100 | 1002 | — | — |
| 9 „ 30 „ . . | Venaepunctio 300 ccm Blut | | | | | | | |
| 10 „ | 0,098 | 4,680 | 62,7 | 433,7 | 280 | — | 0,227 | — |
| 10 „ 30 „ . . | *0,076* | 4,120 | 60,8 | 406,9 | — | — | — | — |
| 11 „ 30 „ . . | 0,095 | *4,080* | — | 395,2 | 244 | *1009* | *0,338* | — |
| 12 „ 30 „ . . | — | 4,260 | 61,5 | *382,2* | 180 | 1009 | 0,31 | — |
| 1 „ 30 „ . . | 0,101 | 4,360 | 62,0 | 440,2 | 154 | 1010 | 0,39 | — |
| — | — | — | — | — | *858* | — | — | — |
| (Bis) 6 Uhr . . . . | — | 4,290 | 60,0 | 407,2 | 958 | — | — | — |
| In 24 Stunden . . . | — | — | — | — | *6000* | — | 0,172 | 10,3 |
| 12. V. nüchtern . . | 0,092 | 3,940 | 56,0 | — | — | — | — | — |

Tabelle 11 b. *Fall A. Einfluß des Aderlasses auf die Diurese.*

| Datum | Harnmenge | Spez. Gewicht | NaCl % | NaCl g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 8. V. | 8000 | 1004 | 0,172 | 13,76 | |
| 9. V. | 8500 | 1004 | 0,172 | 14,62 | |
| 10. V. | 9500 | 1004 | 0,172 | 16,34 | |
| 11. V. | 6000 | 1005 | 0,172 | 10,32 | Venaepunctio |
| 12. V. | 9000 | 1004 | 0,119 | 10,71 | |

bad) blieb die Diurese im Vergleich zum Durstversuch in der gleichen Zeit etwas zurück. Mit der auch unter physiologischen Bedingungen eintretenden Blutverdünnung, die in unserem Fall nur mäßig war, war jedoch kein Anstieg, sondern eine deutliche Senkung des Blutkochsalzspiegels zu beobachten. Im Aderlaßversuch (Tab. 11) (300 ccm Blut aus der Vena cubitalis entnommen) wurden folgende bemerkenswerte Vorgänge beobachtet. Wie beim Gesunden trat auch hier eine Wasserzunahme des Blutes nach dem Aderlasse ein. Es fehlte jedoch die Aderlaßhyperglykämie, es wurde im Gegenteil eine mäßiggradige Senkung des Blutzuckerspiegels nach dem Aderlaß beobachtet. Besonders interessant war aber das Verhalten des Blutkochsalzspiegels; *es blieb nämlich auch die Aderlaßhyperchlorämie aus, dagegen trat eine starke Senkung des Blutkochsalzspiegels ein. Im Urin* beobachteten wir *nach dem Aderlaß eine deutliche Steigerung der Harnkonzentration* (Anstieg des spezifischen Gewichtes). Diese letztere Erscheinung war allerdings nur wenige Stunden in den unmittelbar nach dem Aderlaß entleerten Harnportionen deutlich. *Wie das spezifische Gewicht, so zeigte auch die Kochsalzkonzentration des Urins in den 4—5 Stunden*

*nach dem Aderlaß eine deutliche Zunahme*, die Wasserdiurese erscheint im Vergleich zum Durstversuch im gleichen Zeitraum (6 Stunden) deutlich verringert. Im Durstversuch wurden in den gleichen 6 Stunden 2 l Harn entleert, während an dem Tage, an welchem die Venaepunctio vorgenommen wurde, nicht ganz 1 l Urin entleert wurde. Eingerechnet den Flüssigkeitsverlust durch den Aderlaß beträgt die Wasserabgabe am Tage des Aderlasses in 6 Stunden nach dem Aderlaß nur ca. 50% von der Wasserabgabe, wie sie am Tage des Durstversuches beobachtet werden konnte. Die diuresehemmende Wirkung des Aderlasses kommt aber auch in der 24 Stundenportion zum Ausdruck (Tab. 11b), am Tage vorher und am Tage nachher betrug die Harnmenge 9 l, während am Tage, an dem der Aderlaß vorgenommen wurde, die Harnmenge nur 6 l bei annähernd gleicher Wasseraufnahme beträgt. Die Wirkung des Aderlasses bestand also in einer Herabsetzung der Wasserdiurese, Förderung, bzw. scheinbaren Förderung der Kochsalzkonzentration im Urin, im Eintritt einer Blutverdünnung und Hypochlorämie. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 12) zeigt uns das Verhalten des Falles

Tabelle 12.

*Fall A. Diurese beim Übergang von NaCl-reicher zu NaCl-armer Kost.*

| Tag | NaCl-Zufuhr | Harn | | | Körpergewicht |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Menge | NaCl | | |
| | | | % | g | kg |
| 3 | 15—20 | 9800 | — | — | 65,5 |
| 4 | 15—20 | 8300 | — | — | — |
| 5 | 15—20 | 10100 | 0,227 | 22,9 | — |
| 6 | 15—20 | 8400 | 0,172 | 14,4 | 65,8 |
| 7 | 15—20 | 8500 | 0,227 | 19,28 | — |
| 8 | 2—4 | 9000 | 0,116 | 10,44 | — |
| 9 | 2—4 | 6100 | 0,116 | 7,0 | 64,5 |
| 10 | 2—4 | 7400 | 0,096 | 7,1 | 64,5 |
| 11 | 12—15 | 6800 | 0,096 | 6,53 | — |
| 12 | 12—15 | 8200 | 0,152 | 12,46 | 65,4 |

beim Übergang von kochsalzreicher zu kochsalzarmer Diät und umgekehrt von kochsalzarmer zu kochsalzreicher Diät. Die Einschränkung der Kochsalzzufuhr durch die Nahrung führte zu einer Verringerung der Polyurie, doch war dieselbe bei dem geringen Kochsalzgehalt der Nahrung noch immer reichlich. Die Kochsalzausscheidung durch den Urin ist an den einzelnen Tagen noch immer recht groß im Vergleich zur Kochsalzaufnahme (negative Kochsalzbilanz). Die Einschränkung der Kochsalzzufuhr hatte also keinen so großen Einfluß auf die Polyurie wie dies sonst bei der Mehrzahl der Fälle von D. i. beobachtet wird (*Tallquist*, *E. Meyer*, *Lichtwitz*).

Zum Schluß sei noch auf die Störung des Gesamtstoffwechsels hingewiesen, die unser Fall zeigte. Die Bestimmung des Grundumsatzes mit Hilfe des *Krogh*schen Apparates ergab nämlich eine, wenn auch mäßiggradige, so doch deutliche Herabsetzung*), wie die nachfolgende kleine Tabelle zeigt (Tab. 13). Die Herabsetzung des Grundumsatzes, sowie die Neigung des Patienten zu Fettansatz weisen darauf hin, daß offenbar auch andere Störungen der vegetativen Zentren im Zwischenhirn vorlagen.

Tabelle 13. *Grundumsatz.* Pat. A., D. insip., 41 Jahre, 68 kg, 162 cm lang.

Der *Sauerstoffverbrauch* (nüchtern unter Standardbedingungen) bewegt sich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (je 2—3 Bestimmungen täglich) zwischen: *0,179* und *0,182* Liter pro Minute. *Mittelwert* aus 7 Bestimmungen *0,180* Liter pro Minute

entspricht einem Grundumsatz von 1250 Calorien pro 24 Stunden
oder „ 52 „ „ 1 Stunde
= (bei einem Körpergewicht von 68 kg) „ 18,2 „ „ 1 kg u. 24 Stdn.

Sollumsatz *(Benedict)*: 1550 Calorien
Istumsatz d. Patienten: 1250 „
daher eine Herabsetzung um ca. 20%.

Oberfläche d. Patienten 1,697 qm.

Sollumsatz *(Du Bois)* pro 1 qm Oberfläche u. 1 Stde: 39 Calorien
Istumsatz d. Patienten „ 1 „ „ „ 1 „ 30 „
daher eine Herabsetzung um ca. 24%.

Nach Zufuhr von 1,5 Liter $H_2O$ steigt der $O_2$-Verbrauch
von 0,180 Liter nach 15 Min. auf 0,184 Liter pro Min. = um 2 %
„ 45 „ „ 0,190 „ „ „ = „ 5,5%

Nach Pituitrineinwirkung und 1,5 Liter $H_2O$ keine Änderung des Sauerstoffverbrauches.

Wie aus den angeführten Daten und den Ergebnissen der oben angeführten Versuche hervorgeht, nimmt unser Fall in bezug auf den Mechanismus der zugrundeliegenden Störung eine gewisse Sonderstellung ein. Unter den verschiedenen Theorien betreffend den Mechanismus der Störung des Wasser- und Salzwechsels beim D. i., sind die wichtigsten und heute noch am meisten vertretenen 1. die von der Konzentrationsunfähigkeit der Niere (*E. Meyer* u. a.), 2. die vom pathologischen Diuresereiz (*Finkelnburg*, *Forschbach* und *Weber*, *Hecht* u. a.) und 3. die Annahme der Störung der zentral-nervösen Regulation des Wasser- und Salzwechsels, wie sie hauptsächlich von *Leschke*, *Veil*

*) Wasserzufuhr erzeugte eine mäßiggradige Steigerung des O-Verbrauches, doch ist der Ausschlag sehr gering, fast innerhalb der Fehlerquellen der Methode gelegen. Unter Einwirkung von Pituitrin erzeugte Wasserzufuhr keine Steigerung des O-Verbrauches.

vertreten wird. Letzterer Autor teilt die Fälle von D. i. in 2 Gruppen ein: 1. der hyperchlorämisch, hypochlorurische Typus, derselbe ist charakterisiert durch hohen Kochsalzgehalt des Blutes, durch niedrigen Kochsalzgehalt des Urins, durch hohe Blutkonzentration und durch Neigung zu Kochsalzretention. Es tritt also in diesen Fällen die von *Tallquist*, *Meyer*, *Lichtwitz* u. a. hervorgehobene Insuffizienz der Kochsalzausscheidung besonders hervor. Kochsalzzulagen führen hier zu bedeutender Steigerung der Polyurie, eine Steigerung der Kochsalzkonzentration im Urin fehlt fast vollkommen, die Zulagen selbst werden z. T. vorübergehend retiniert. Die Molekularkonzentration des Blutes ist meist eine hohe und erfährt im Durstversuch und nach Kochsalzzulagen eine bedeutende Steigerung. Ferner sind diese Fälle charakterisiert durch eine ausgesprochene Reaktion (Hemmung der Wasserdiurese, Anstieg des spezifischen Gewichtes usw.) auf Pituitrin. In diese Gruppe gehören die ausgesprochenen „echten" Fälle von D. i. Nach *E. Meyer* und *R. Meyer-Bisch* liegt hier der Störung sowohl eine Schädigung der Nierentätigkeit als auch eine Störung im Flüssigkeits- und Molenaustausch zwischen Blut und Gewebe zugrunde. 2. Der hypochlorämisch, hyperchlorurische Typus, charakterisiert durch hohe Kochsalzausscheidung im Urin, jedoch niedrigen Kochsalzgehalt des Blutes, nach *Meyer* und *Meyer-Bisch* zeigen jedoch einzelne Fälle dieser Gruppe normalen Blutkochsalzgehalt, sind also normochlorämisch*). Bei diesen Fällen fehlt eine Steigerung der Blutkonzentration, die Molekularkonzentration des Blutes kann sogar niedrig sein (selbst im Durstversuch!), eine Konzentrationssteigerung des Kochsalzes im Urin ist möglich. Angeblich fehlt bei solchen Fällen eine Beeinflussung der Diurese unter Einwirkung von Pituitrin. Es fragt sich nun, welche Stellung unser Fall einnimmt. Die Störung war bei unserem Fall verhältnismäßig kurzdauernd, zeigte jedoch eine ausgesprochene Stabilität. Gerade in dieser Beziehung erscheinen die Untersuchungsresultate bei demselben von besonderem Interesse. Mit den Fällen des hypochlorämischen, hyperchlorurischen Typus hat unser Fall gemeinsam: die erhaltene Fähigkeit zur Kochsalzkonzentration im Urin, den niedrigen Blutkochsalzgehalt, die verhältnismäßig niedrige Molekularkonzentration des Blutes, die auch im Durstversuch keinen Anstieg zeigte, ferner die Eigentümlichkeit, daß bei allen Eingriffen, die zur Mobilisierung von Gewebswasser führten (Durstversuch, Schwitzversuch, Aderlaßhydrämie), ein kochsalzarmes hypotonisches Transsudat aus dem Gewebe ins Blut einströmte. Ähnliche Beobachtungen wurden ja teilweise bei den Fällen von *Bauer* und *Aschner*, *E. Meyer* und *Meyer-Bisch* u. a. erhoben.

---

*) Auch unser Fall muß eigentlich eher als normochlorämisch bezeichnet werden. Es wäre deshalb vielleicht richtiger eine hyperosmotische und hyposmotische Form des D. i. zu unterscheiden. *(Veil, J. Bauer)*.

Mit den hyperchlorämischen Typus hat unser Fall gemeinsam 1. eine gewisse Neigung zu NaCl-Rentention, 2. die deutliche, man kann sagen besonders intensive Reaktion (Diuresehemmung, Steigerung der Molenkonzentration im Urin, Eintritt einer Hydrämie) auf Pituitrineinwirkung. Unser Fall steht demnach zwischen den beiden oben des näheren gekennzeichneten, von *Veil* unterschiedenen Typen des D. i. Die Besonderheiten, die unser Fall zeigte und wodurch er sich von der überwiegenden Mehrzahl der beobachteten Insipidusfälle unterscheidet, sind folgende: *Die Neigung zu Kochsalzretention bei gut erhaltenem Konzentrationsvermögen für Kochsalz von seiten der Niere, bei fehlender Steigerung der Polyurie nach Kochsalzzulagen, bei physiologischer Reaktion des Blutes nach Kochsalzzufuhr* (*Eintritt von Blutverdünnung, fehlender Anstieg des Blutkochsalzgehaltes*). Ferner zeigte der Fall als Eigentümlichkeit, daß durch größeren Aderlaß die Wasserdiurese gehemmt und die Molendiurese gefördert wurde. Schließlich konnten wir einen, die Pituitrinwirkung verstärkenden Einfluß des Insulins bei gleichzeitiger Applikation von Pituitrin und Insulin beobachten.

Bei unserem Fall ist jedenfalls die Fähigkeit der Niere zur Steigerung der Kochsalzkonzentration erhalten. Auch ohne Pituitrin wurde bei dem Patienten das Kochsalz im Harn nach 1 maliger Belastung mit einer größeren Menge in höherer Konzentration ausgeschieden, als die Kochsalzkonzentration im Blute betrug. Die Niere war also imstande, den osmotischen Partialdruck des Kochsalzes im Urin über den osmotischen Partialdruck des NaCl im Blute zu steigern. Besonders deutlich wurde diese Fähigkeit nach Zufuhr einer größeren Menge von NaCl in kurzer Zeit manifest (einmalige Zulage einer größeren NaCl-Menge). Unter Pituitrinwirkung konnte die NaCl-Konzentration sogar bis über 1% gesteigert werden; jedoch stieg auch ohne Pituitrin nach NaCl-Zulagen die NaCl-Konzentration im Urin bis 0,5% an, während im gleichen Zeitpunkt der NaCl-Gehalt des Blutes nur etwas über 0,4% betrug. Von einer Insuffizienz der NaCl-Ausscheidung oder einer Unfähigkeit der Niere zur NaCl-Konzentration kann also in unserem Falle keine Rede sein. Die trotzdem zu beobachtende Neigung zu NaCl-Rentention hat hier jedenfalls eine andere Bedeutung als bei den Fällen des hyperchlorämischen Typus. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß in unserem Fall so wie dies auch für andere in der Literatur beschriebene Fälle gilt, die Gewebsflüssigkeit eine sehr niedrige Molekularkonzentration und einen sehr niedrigen Kochsalzgehalt zeigte. Diese Erscheinung ist offenbar die Folge der hochgradigen lange dauernden Polyurie bei gut erhaltener Kochsalzausscheidung. Diese beiden Momente führen notwendigerweise zu einer hochgradigen Molenverarmung, Auslaugung (Demineralisation) des Organismus, die sowohl im Blute (Hypochlorämie, niedrige Molekularkonzentration) und noch mehr in dem Gewebe zum

Ausdruck kommt. Gesteigerte NaCl-Zufuhr führt daher, soweit es die Zwangspolyurie zuläßt, zu einer Zurückhaltung von Molen d. h. NaCl im Gewebe, welch letztere einen hohen Grad von Kochsalzavidität zeigen. Die NaCl-Retention ist hier im Gegensatz zu den hyperchlorämischen Fällen und zu den anderen Erkrankungen mit Zwangspolyurie (z. B. bei Niereninsuffizienz) eine physiologische*) und ist bedingt durch die Kochsalzgier der NaCl-verarmten, ausgelaugten Gewebe. Besonders wird diese in gewissem Sinne physiologische NaCl-Retention im Pituitrinversuch deutlich, wo bei Beseitigung der zur Demineralisation führenden Zwangspolyurie trotz Erhaltenbleiben, ja bei Förderung der Molendiurese durch das Pituitrin (Anstieg der NaCl-Konzentration und des spez. Gewichtes!) Kochsalz reteniert wird.

In bezug auf den Mechanismus der Störung des Wasser- und Salzhaushaltes bilden die Beobachtungen bei unserem Fall eine Stütze für jene Auffassung, welche in einer Störung der zentral-nervösen Regulation des Wasser- und Salzwechsels die Ursache für die Polyurie beim D. i. erblickt (*W. H. Veil*, *Leschke*)]. Doch bedarf diese Theorie gerade in Anbetracht der bei unserem Fall beobachteten Eigenart der Störung als auch in Anbetracht mancher anderer Beobachtungen aus der Literatur eine Erweiterung bzw. eine Ergänzung. Man muß jedenfalls mehrere Grundstörungen unterscheiden, die bei den verschiedenen Formen des D. i. eine Rolle spielen und durch deren Kombination die verschiedenen klinischen Bilder dieser Krankheit zustandekommen. Zunächst handelt es sich bei den meisten Fällen von D. i. vor allem um eine einfache *Diskoordination zwischen der zentral-nervösen Regulation der Wasserdiurese einerseits und der Molendiurese andererseits.* Normalerweise gehen diese beiden Regulationsmechanismen mit einander einher, sie sind aufs engste gegeneinander eingestellt und arbeiten in fein abgestufter Koordination mit einander im Sinne der Erhaltung des für den Organismus notwendigen Wasser- und Molenbestandes. Pathologischerweise kommt es jedoch zu einer vollständigen Diskoordination des Haushaltes der festen Bestandteile und des Wassers im Organismus. *Die Regulation von Molendiurese und Wasserdiurese gehen dann neben einander einher,* die beiden Regulationsmechanismen haben sich gleichsam von einander emanzipiert. Eine derartige reine Störung der Koordination der zentral-nervösen Regulation der Wasser- und Molendiurese wird besonders bei den beginnenden Fällen deutlich. Zum Teil deckt sich diese so umschriebene Gruppe von Fällen mit dem von *Veil* als *hypochlorämisch-hyperchlorurisch* charakterisierten Typus. Neben der Diskoordination der Regulation von Molen- und Wasserdiurese kommt jedoch noch eine 2. Störung hinzu, deren Auftreten jedoch gerade in enger Beziehung zur Loslösung der zentral-nervösen Re-

*) Dem entspricht auch die „physiologische“ Kochsalzreaktion im Blute.

gulation der Wasserdiurese von der Regulation der Molendiurese steht. Es ist dieses Moment von gewisser Seite (*Forschbach*, *Weber*, *Finkelnburg*, *Hecht*, *Grothe* u. a.) als der pathologische Diuresereiz bezeichnet worden, wird jedoch richtiger als abnorme Einstellung der zentralen Regulation der Wasserdiurese auf unterschwellige Reize gekennzeichnet.

Man kann sich diese abnorme Einstellung der Regulation der Wasserdiurese etwa folgendermaßen vorstellen: Normalerweise führt eine Molenanhäufung im Gewebe, die über eine gewisse Schwelle hinausgeht, zu einer Aktivierung der Molendiurese und je nach dem Wasser- und Salzbestand des Organismus auch zu einer Aktivierung der Regulation der Wasserdiurese. Beide Regulationen arbeiten in einem koordinierten Regulationsmechanismus zusammen. Beim D. i. ist neben der bestehenden Diskoordination in der Regulation beider Diureseformen die Regulation der Wasserdiurese abnorm, d. h. auf Reize eingestellt, die normaler Weise zu keiner Aktivierung der Wasserdiurese führen würden; hier führt bereits eine sehr geringe Anhäufung von frei löslichen festen Teilen im Gewebe zu einer Aktivierung der Regulation der Wasserdiurese. Dabei ist die Molenanhäufung, die bereits zu einer Aktivierung der Wasserdiurese führt, so gering, daß sie die Reizschwelle, von welcher an die Molendiurese auf dem Wege der zentralen Regulation zur Aktivierung gelangt, gar nicht erreicht. Es ist also *die zentrale Regulation der Wasserdiurese auf so niedrige Reize in bezug auf die Anhäufung fester Teile im Gewebe eingestellt, welche für die Aktivierung der Molendiurese unterschwellig sind.* Die Folge davon ist, daß die Regulation der Molendiurese gar nicht aktiviert wird und die Molendiurese sozusagen gar nicht dazu kommt, in Gang gesetzt zu werden, da die geringste Molenanhäufung im Gewebe zu einer Entfernung der festen Stoffe durch den reichlichen Flüssigkeitsstrom führt. Es werden also das Niveau bzw. die Anhäufung von Molen im Gewebe, die normalerweise zu einer Aktivierung der Molendiurese führen, unter diesen Umständen gar nie erreicht. Die Folge der Diskoordination der beiden Diureseformen ist also die Einstellung der Regulation der Wasserdiurese auf niedrige für die Molendiurese unterschwellige Reize und damit eine scheinbare Lahmlegung der Molendiurese überhaupt. Mit dieser letzteren Tatsache in Zusammenhang steht auch die scheinbare Konzentrationsschwäche der Niere.

Die bei unserem Fall beobachteten Störungen des Wasser- und Salzwechsels, sowie einige andere in der Literatur niedergelegte Beobachtungen sprechen gegen die Annahme von *Leschke*, daß es sich um eine Verdrängung bzw. um einen Ersatz der Molendiurese durch die Wasserdiurese, also eigentlich mehr weniger um eine vollständige Aufhebung der Molendiurese handelt*). Eine Anzahl von Fällen von D. i.,

*) *Leschke* spricht von einer „*Steigerung der Wasserdiurese und korrelativen Hemmung der Molendiurese*“.

die im Beginne der Störung zur Beobachtung kamen — so schön wie unser Fall zeigt dies allerdings keiner —, legen die Annahme nahe, daß es sich eben nur um eine Diskoordination bzw. um eine gegenseitige Loslösung beider Diureseformen handelt. *Daß in der Tat auch bei unserem Falle die Molendiurese aktiviert werden kann, und zwar unabhängig vom Ablauf der Wasserdiurese, zeigt die Beobachtung, daß bei einmaliger Belastung mit einer größeren Menge von Kochsalz* (Zulage von 10 g) *die Kochsalzkonzentration im Urin über den prozentuellen Kochsalzgehalt des Blutes gesteigert werden kann. Bei der einmaligen Zufuhr einer größeren Salzmenge kommt es eben zu einer Anhäufung von Molekülen im Gewebe, die über die Schwelle hinausgeht, von welcher an es zur Aktivierung der Molendiurese kommt.* Es wird dann ganz *unabhängig von der Regulation der Wasserdiurese die Regulation der Molendiurese aktiviert,* so daß es zu *einer Konzentration der im Gewebe angehäuften Substanz bei der Ausscheidung durch die Niere kommt, die über dem Partialdruck des betreffenden Stoffes im Blute hinausgeht.* Zahlreiche andere Beobachtungen der Literatur zeigen ein ähnliches Verhalten, wenn auch selten so deutlich wie in unserem Fall. *Unser Fall stellt* somit *eine verhältnismäßig reine Kombination der Diskoordination der zentral-nervösen Regulation der Wasser- und Molendiurese mit einer pathologischen Einstellung der Regulation der ersteren auf abnorm niedrige für die Molendiurese unterschwellige Reize dar,* wobei jedoch die Fähigkeit zur Aktivierung der Molendiurese auch ohne Eingriff auf die Einstellung der zentralen Regulation der Wasserdiurese (Pituitrin, Fieber) relativ weitgehend erhalten ist. *Die Aktivierung der Molendiurese erfolgt in unserem Falle unter gewissen Bedingungen (NaCl-Belastung!)* ganz *unabhängig von der Polyurie. Es handelt sich demnach um eine reine Diskoordination der Regulation beider Diuresearten.* Die abnorme Einstellung der Regulation der Wasserdiurese (auf für die Molendiurese unterschwellige Reize) erklärt sehr wohl die scheinbare Konzentrationsschwäche der Niere und die Unmöglichkeit auch im Durstversuch ein spezifisches Gewicht des Urins, das der Blutisotonie entspricht zu erreichen. Infolge der pathologischen Einstellung der Wasserdiurese ruft eben die im Durstversuch eintretende Anhäufung von Molen im Gewebe extremste Wassermobilisierung hervor. Sie erklärt auch die gewisse Sonderstellung des Kochsalzes unter den anderen festen harnfähigen Substanzen, da eben das Kochsalz als ionisierter Elektrolyt, der quantitativ im Organismus unter den Elektrolyten die erste Stelle einnimmt, in bezug auf den osmotischen Druck und die Erhöhung der Molekularkonzentration den größten Ausschlag gibt. Es muß daher eine Steigerung der Kochsalzzufuhr ganz besonders zu einer Erhöhung der Polyurie führen. Dies insbesondere bei den schwereren ausgesprocheneren Fällen, bei welchen die Störung bereits einen höheren Grad

erreicht hat. Bei den beginnenden Fällen, zu denen auch unser Fall gehört — meist handelt es sich um Fälle, die dem hypochlorämischen Typus *Veils* entsprechen —, ist vor allem *nur eine Diskoordination der Regulation von Wasser- und Molendiurese im Vordergrund*, dabei kann die Molendiurese unter gewissen Bedingungen aktiviert werden, und zwar unabhängig von der Polyurie, was offenbar damit zusammenhängt, daß die pathologische Einstellung der Wasserregulation noch keinen so hohen Grad erreicht hat, so daß die für Aktivierung der Molendiurese notwendige Reizschwelle doch unter gewissen Bedingungen erreicht wird*). Je länger die Störung dauert, je länger die Diskoordination zwischen der Regulation der beiden Diureseformen anhält, desto höhergradig wird die pathologische Einstellung der Wasserdiurese auf für die Molendiurese unterschwellige Reize, so daß die Molendiurese gar nicht zur Aktivierung kommen kann, da schon eine sehr geringe Molenanhäufung im Gewebe durch den ständigen abundanten Flüssigkeitsstrom beseitigt wird. Es *kann so scheinbar zu einer vollständigen Inaktivierung und Lahmlegung der Molendiurese kommen und die geringste Zulage von festen Stoffen*, insbesonders Kochsalz *führt schon zu einer mächtigen Wassermobilisierung*, ohne das die Konzentration desselben im Urin ansteigt. *Dieser höhere Grad der Störung mag wohl dem hyperchlorämischen hypochlorurischen Typus entsprechen:* Es ist hier aus der einfachen Diskoordination der Regulation der Wasser- und Molendiurese eine vollständige, allerdings auch hier nur scheinbare Lahmlegung der letzteren geworden, wobei es sich jedenfalls um eine Lahmlegung durch Inaktivität und mangelnde „in Funktionsetzung" handelt. Daß in der Tat die Fähigkeit der Molenelimination (Herstellung eines Harnes über die Blutisotonie) latent besteht, zeigt das Verhalten solcher Fälle unter Pituitrinwirkung und im Fieber. Unter diesen beiden Bedingungen kommt es offenbar zu einer Hemmung der Wasserdiurese, bzw. zu einer vorübergehenden Beseitigung der pathologischen Einstellung der Regulation derselben. Unter diesen Bedingungen wird dann eine Molenanhäufung im Gewebe bis zu jenem Grade möglich, der die Reizschwelle für die Aktivierung der Molendiurese erreicht bzw. überschreitet. Auf Grund dieser Auffassung wird es begreiflich, daß sich viele Fälle, in die von den verschiedenen Autoren unterschiedenen Typen der Störung nicht einfügen. Alle Fälle stellen eben eine Kombination der 2 oben angeführten Elementarstörungen dar: Diskoordination zwischen zentral-nervöser Regulation der Wasser- und Molendiurese, pathologische Einstellung der ersteren auf für die Molendiurese unterschwellige Reize und schließlich scheinbare Lahmlegung der Regulation der Molendiurese durch länger anhaltende Inaktivität. Je nach der Kombination dieser ver-

*) z. B. wird durch einmalige Zufuhr einer größeren Menge NaCl oder Harnstoff die entsprechende Molenanhäufung im Gewebe erreicht.

schiedenen Störungen kommt es zu den verschiedensten klinischen Bildern und den mannigfaltigen Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes bei den einzelnen Fällen von D. i. Die Einteilung in hyperchlorämische und hypochlorämische Formen wird der Tatsache nur zum Teil gerecht. Desgleichen ist die Einteilung in solche Fälle, bei denen nur eine Störung in der Nierentätigkeit bzw. in der Innervation derselben und in solche Fälle, bei denen sowohl die letztere Störung als auch eine solche im Austausch der Flüssigkeit und der festen Stoffe zwischen Blut und Gewebe vorliegen soll (*E. Meyer* und *Meyer-Bisch*), unbefriedigend und wird den tatsächlichen Verhältnissen kaum entsprechen. Das gemeinsame aller dieser Fälle liegt in der Störung der zentral-nervösen Regulation der Wasser- und Salzbewegung im Organismus. Es handelt sich also um einen pathologischen Vorgang, der mehr weniger den Gesamtorganismus betrifft.

Es fragt sich nun, ob die Voraussetzung, die die Grundlage der oben des näheren ausgeführten Auffassung bildet, zu Recht besteht: nämlich ob wir berechtigt sind, eine Trennung der zentralen Innervation der Wasser- und Salzdiurese anzunehmen. Sowohl die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen als auch gewisse klinisch kausistische Beobachtungen scheinen die Grundlage für jene Annahme zu bilden. Es muß hier an die grundlegenden Studien von *Jungmann* und *E. Meyer* erinnert werden. Ersterer Autor konnte zeigen, daß es gelingt von gewissen Stellen des zentralen Nervensystems (Boden des IV. Ventrikels) im Tierexperiment isolierte Störungen der Salzausscheidung zu erzeugen. Der gleiche Autor beschrieb auch klinische Störungen, bei denen es sich offenbar um eine isolierte Läsion der Regulation der Salzdiurese handelte: Isolierte Störung der Salzausscheidung bei intakter Wasserausscheidung und fehlender Polyurie, offenbar handelte es sich hier um eine reine Läsion in der zentral-nervösen Regulation der Molendiurese. Die Regulation der Wasserdiurese war dabei intakt. Es fehlte auch die abnorme Einstellung der Wasserdiurese auf unterschwellige Reize. Die bestehende Ödemtendenz hing in diesem Fall wohl mit der Störung der Salzausscheidung zusammen, da ja die extreme Anhäufung von Kochsalz schließlich zu Ödem führen muß. Der Fall *Jungmanns* stellte somit in gewissem Sinne ein Gegenstück zu unserem Fall dar, in welch letzterem *bei intakter Regulation der Molendiurese eine Diskoordination zwischen der Regulation der ersteren und der der Wasserdiurese, sowie eine pathologische Einstellung derselben auf unterschwellige Reize vorlag*, wobei die Regulation der Molendiurese, soweit es die Polyurie zuließ, *unabhängig von der letzteren* (*Diskoordination*!!) in normaler Weise aktiviert werden konnte. Auch isolierte Störungen in der Regulation der Wasserdiurese in einem der Störung beim D. i. entgegengesetzten Sinne scheinen vorzukommen. Die Fälle von primärer Olygurie, wie

sie von *Veil* beschrieben wurden und wie auch wir einen kürzlich beobachten konnten, scheinen hierher zu gehören*). Es handelt sich bei dieser Störung wahrscheinlich um eine abnorme Einstellung der Regulation der Wasserdiurese in dem Sinne, daß auch höhergradige Molenanhäufung im Gewebe nur geringe Wassermobilisierung hervorzurufen imstande sind. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß die elementaren Störungen, deren verschiedene Kombination die mannigfaltigen Bilder des D. i. erzeugen können, auch isoliert vorkommen. Im Grunde genommen gehören sie alle in eine große Gruppe von pathologischem Geschehen: Das Gemeinsame ist die Störung der zentralnervösen Regulation der Wasser- und Salzbewegung im Organismus.

*Bauer* hat darauf hingewiesen, daß es nicht leicht ist, Fälle von echtem D. i. von den verschiedenen anderen nach der heutigen Auffassung nicht zu diesem Krankheitsbilde gehörigen Störungen des Wasserhaushaltes scharf zu trennen. Es scheint bei den meisten solcher krankhafter Vorgänge im Wasser- und Salzhaushalt des Organismus die abnorme zentral-nervöse Regulation die wichtigste Rolle zu spielen. Schon physiologisch führen Abweichungen der zentral-nervösen Regulation des Wasserhaushalts, die in der Eigenart des Individuums liegen (Konstitution!), zum Teil aber auch durch äußere Bedingungen erzeugt werden, zu Anomalien im Wasser- und Salzhaushalt bzw. zu verschiedenen Typen im Ablauf der Diurese bei sonst an sich gesunden Individuen: So scheidet bekanntlich der eine Typus von Menschen Wasserzulagen zum größten Teil renal (90%) und nur zum geringen Teil extrarenal aus, während ein anderer Typus über 30% einer zugeführten größeren Wassermenge extrarenal ausscheidet (*H. W. Veil*). Das Gleiche gilt für die Belastung mit festen Stoffen (Kochsalz, Harnstoff), das eine Individuum scheidet durch Steigerung der Konzentration, das andere durch Steigerung der Harnmenge die Zulagen aus (Polyurischer Typus und Inspissationstypus). Eine derartige Verschiedenheit in der Ausscheidung kann nur mit der individuell verschiedenen Einstellung der zentral-nervösen Regulation des Wasser- und Salzhaushaltes zusammenhängen. Daß die äußeren Bedingungen zu einer Änderung der Form der Wasser- und Salzabgabe führen, ist gleichfalls geläufig. So reguliert der Pflanzenfresser anders als der Fleischfresser, indem beim letzteren die Quote der renalen Wasserausscheidung viel größer ist als beim ersteren. Es geht nicht an, die Ursache für diesen Unterschied darin zu erblicken, daß das Wasser von der Niere als Transportmittel für die größere Menge der harnfähigen Stoffe beim Fleischfresser benötigt wird; denn die Niere wäre imstande, bei intaktem Konzentrationsvermögen auch mit einer viel geringeren Menge von Flüssigkeit die harnfähigen Stoffe zu eliminieren. Es handelt sich jedenfalls auch hier um eine durch den geänderten Bestand des Organismus an festen Stoffen bedingte Umstellung der zentral-nervösen Regulation der Diurese beim Fleichfresser gegenüber dem Pflanzenfresser. Die von *Veil* beschriebenen Änderungen im intermediären Wasser- und Salzwechsel bei Übergang von salzarmer zu salzreicher Kost und umgekehrt (Kochsalzplethora, physiologische Kochsalzreaktion) gehen jedenfalls gleichfalls über den Weg der zentral-nervösen Regulation. Letztere läßt sich bekanntlich vorübergehend auch psychisch beeinflussen (Polyurie bei nervösen Individuen bei Schreck, Erwartung usw.). Sehr interessant sind auch die diesbezüglichen Studien der letzten Zeit von *Heilig* und *Hoff* sowie von *Marx*,

*) Vielleicht gehören auch die von *R. Schmidt* beobachteten Fälle von Oligodypsie hierher.

welche gleichfalls die psychische Beeinflussbarkeit des Wasser- und Salzhaushaltes vor Augen führen. Es kann durch funktionelle Störungen im zentralen Nervensystem (Angiospasmen, Zirkulationsstörungen) gleichfalls zu einer vorübergehenden pathologischen Umstellung der Regulation der Wasser- und Salzdiurese kommen. Gewisse derartige Störungen stehen an der Grenze zwischen anatomisch und funktionell. Hierher gehören die Polyurien wie sie nach Gefäßkrisen bei Hypertonikern, nach Angiospasmen während der Anfälle von paroxysmaler Tachykardie, bei Gefäßspasmen von Angioneurotikern usw. beobachtet werden. Schließlich gehören auch die Polyurien nach epileptischen Anfällen und nach Migräne hierher.

In allen diesen Fällen kommt es zu einer mächtigen Harnflut, die stundenlang andauern kann. Jedenfalls handelt es sich hier um primäre Polyurie und nicht um primäre Polydypsie mit sekundärer Polyurie. Das Durstgefühl kann vollkommen fehlen. Die Art der Störung entspricht genau der der leichteren Fälle von D. i., nur daß sie transitorisch ist. Aber es gelingt oft stundenlang nicht, bei solchen Kranken einen konzentrierten Harn zu erzielen. Das spezifische Gewicht des nach den genannten cerebralen Attaken entleerten Urins kann 1000 bis 1001 betragen. Diese Art von Störungen leiten in ihrer Eigenart ganz kontinuierlich über zu den Fällen von passagerem Diabetes insipidus, wie er nach verschiedenen Hirnläsionen (Comotio cerebri, Meningitis, Encephalitis, Lues, Schädeltraumen usw.) beobachtet wird. Es ist, wie gesagt, kaum möglich hier eine scharfe Grenze zu ziehen. Die Art der Störung, d. h. der Mechanismus ist der gleiche, auch der Angriffspunkt dürfte derselbe sein (Zwischenhirn, Boden d. 4. Ventrikels), nur in der Dauer liegt der Unterschied. Doch finden sich ja in der Literatur Fälle von D. i., bei denen die Störung nur wochen- oder monatelang dauerte, bei manchen Kranken stets immer wiederkehrte. Von *Leschke* und anderen wurden derartige Fälle beschrieben. Bei allen genannten Formen von Polyurie handelt es sich um pathologische Einstellung der Regulation der Wasser- und Salzdiurese bedingt durch eine primäre Störung in der zentral-nervösen Regulation selbst. Doch ist die letztere auch in weitgehendem Grade an jenen Formen von Polyurie beteiligt, bei welchen bei zunächst intakter zentral-nervöser Regulation die Polyurie durch Steigerung des Reizes in der Peripherie, d. h. von den Geweben aus hervorgerufen wird. Es wird hier die Polyurie bei normaler physiologischer Einstellung der zentral-nervösen Regulation primär durch extreme Anhäufung von Molen im Gewebe verursacht (Zwangspolyurie). Es handelt sich um die Polyurie bei absoluter Niereninsuffizienz bedingt durch Konzentrationsschwäche der Niere (bei Nierenkranken), sowie um die sog. relative Niereninsuffizienz beim Diabetes mellit., bei welch letzterem zwar das absolute Leistungsvermögen der Niere normal ist, jedoch die Ansprüche an die Nierenleistung durch die Zuckerausscheidung derart erhöht sind, daß die Niere hinter denselben

zurückbleibt. In beiden Fällen kommt es zur dauernden Retention und Anhäufung von Molekülen im Blut und Gewebe, die bei physiologisch eingestellter zentral-nervöser Regulation zur erhöhten Wassermobilisierung führen müssen*). Bei längerer Dauer des durch die konstante Molenanhäufung gesetzten Reizes kann es jedoch zu einer mehr weniger fixierten Stabilisierung der zunächst sekundären Umstellung der zentralnervösen Regulation der Diurese kommen. Dies wird deutlich, wenn z. B. die zur Retention, bzw. zur Anhäufung von Molen im Gewebe führende Störung aufhört. Bei Besserung der Niereninsuffizienz, beim Abklingen von Nierenkrankheiten, bei Beseitigung eines zu Polyurie führenden Hindernisses in den Harnwegen kann die Polyurie noch eine Zeitlang anhalten, wiewohl die den ursprünglichen Anreiz gebende Molenanhäufung beseitigt ist. Das Gleiche gilt von der Polyurie bei der relativen Niereninsuffizienz schwerer Diabetesfälle. Auch hier kann bei Besserung der Stoffwechselstörung, bei Verringerung, ja sogar bei Beseitigung der Hyperglykämie und Glykosurie die Polyurie noch lange anhalten. Solche Fälle sind von verschiedenen Seiten beschrieben worden. Es ist hier überhaupt die Polyurie von der Glykosurie unabhängig oder vielleicht richtiger: mit der Zeit unabhängig geworden. Daß bei solchen Kranken eine Läsion der Zentren der Regulation der Wasserdiurese im Zwischenhirn oder am Boden des 4. Ventrikels im anatomischen Sinne vorliegt oder etwa eine Mitbeteiligung der Hypophyse in Betracht kommt, ist natürlich möglich, doch keinesfalls erwiesen, für manche Fälle aber von vornherein unwahrscheinlich; denn bei einzelnen dieser Patienten läßt die Polyurie schließlich doch nach einiger Zeit nach. Besonders schön kann man diese Stabilisierung der pathologischen Einstellung der Wasserdiurese bei einzelnen allerdings relativ seltenen schweren Diabetesfällen unter Insulinbehandlung beobachten. Trotz Verschwinden der Glykosurie — und manchmal der Hyperglykämie — konnten wir hier bisweilen ein Anhalten der Polyurie beobachten, in einzelnen Fällen nach anfänglicher Herabsetzung der Harnmenge die Polyurie wieder eintreten sehen. Interessant ist nun die Beobachtung, die wir erheben konnten, daß bisweilen die Polyurie in solchen Fällen unter Atropinwirkung (3 mg pro die) beseitigt wird. Schon dieser Umstand spricht dagegen, daß es sich um Läsion nervöser Zentren im anatomischen Sinne handelt, sondern dafür, daß sich hier die ursprünglich sekundäre Einstellung der Regulation der Wasserdiurese in gewissem Sinne stabilisiert hat, so daß sie auch nach Beseitigung des ursprünglichen primären Reizes weiter anhält. Zum Teil mögen wohl derartige Polyurien eine Verwandtschaft mit der sekundären Polyurie der Gewohnheitstrinker zeigen, wo die Polydipsie eigentlich das primäre

*) Eine Aktivierung der Molendiurese ist eben wegen der Konzentrationsschwäche der Niere nicht möglich.

Moment bildet. Doch zeigten die Studien und Versuche von *Veil* und *Strauß*, daß auch in solchen Fällen objektive Veränderungen im intermediären Wasser- und Salzwechsel feststellbar sind, daß ferner die Polyurie eine Zeitlang auch nach Sistieren der abundanten Wasserzufuhr anhält*) — alles Tatsachen, die doch auf das Bestehen einer abnormen Einstellung der ursprünglich physiologischen zentral-nervösen Regulation der Diurese hindeuten, sowie auf eine gewisse zutagetretende Tendenz zur Stabilisierung dieser Störung. Bei einem Teil der Fälle, vielleicht sogar bei der Mehrzahl jener Fälle von Diabetes melit. mit von der Glykosurie und Hyperglykämie unabhängiger Polyurie handelt es sich jedoch nicht um die sekundäre Polyurie der Gewohnheitstrinker, sondern um eine primäre Polyurie bedingt durch eine — vielleicht ursprünglich sekundäre — später aber stabilisierte und gewissermaßen selbständig gewordene Störung der zentral-nervösen Regulation der Wasser- und Salzdiurese. In solchen Fällen ist dann die Polyurie deutlich das primäre, die Polydipsie das sekundäre Moment. Besonders interessant sind gewisse Fälle von sogenannter Kombination eines Diabetes melit. mit Diabetes insip. Nur ein Teil der Fälle von Kombination dieser beiden Störungen ist hier gemeint! Denn bei einzelnen scheint es sich tatsächlich um eine Kombination einer anatomischen Läsion des Pankreas mit einer solchen des Zwischenhirns bzw. der Hypophyse zu handeln. Bei andern — hierher gehört wohl auch der in letzter Zeit von *H. Freund* beschriebene Fall und der nachfolgende Fall unserer Beobachtung — handelt es sich um Diabetes melit. mit von der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels unabhängiger Zwangspolyurie, die sämtliche Eigentümlichkeiten der Störung der zentralen Regulation der Diurese mit dem D. i. gemeinsam hat bis auf die eine, daß hier das Konzentrationsvermögen (über die Blutisotonie hinaus) erhalten ist. Beim nachfolgenden Fall handelt es sich um eine derartige Kombination von Diabetes mellitus mit pathologisch eingestellter Regulation der Wasserdiurese und mit dauernder von der Glykosurie unabhängiger Polyurie.

V.-P., 23jähriger Mann, leidet seit mehreren Jahren an Zuckerkrankheit, hat ständig sehr viel Urin bei mäßiger Zuckerausscheidung. Letztere schwankt zwischen 1—3%, zeitweise ist jedoch Pat. zuckerfrei. Die Harnmengen sind ständig hoch, sie betragen zwischen 4—8 l, zeitweise jedoch auch 10 l. Das spezifische Gewicht bewegt sich um 1010, in Zeiten stärkerer Zuckerausscheidung jedoch bis 1017 und höher. Im *Durstversuch* (Tab. 14, 14b) *hält die Polyurie trotz mangelnder Wasserzufuhr ständig an, der Körpergewichtsverlust beträgt während des Durstens 2 kg und mehr,* die entleerte Harnmenge in 6 Stunden fast 2 l. Das spezifische Gewicht steigt jedoch in den zu Ende des Durstversuches entleerten Einstundenportionen bis 1016, in einem 2. Versuch bis 1020 an, im Blute tritt während des Durstens ein Anstieg der Blutkonzentration ein. Die Gefrierpunkterniedrigung nimmt bis — 0,62° zu. Der *Anstieg des spezifischen Gewichtes erfolgt,*

*) Siehe die bekannten Versuche von *Regnier*[1]).

*ohne daß in den einzelnen Harnportionen, namentlich zu Ende des Durstversuches Zucker ausgeschieden wird.* Der Kochsalzgehalt des Blutes ist im Nüchternzustand niedrig, im Durstversuch steigt er jedoch ganz bedeutend an. Nach Kochsalzzulagen (Tab. 15) kommt es zu einer prompten Steigerung der Polyurie*). Bei salzreicher Kost ist die Polyurie wesentlich größer als bei salzarmer. Auf Pituitrin (Tab. 16) kommt es zu einer deutlichen Hemmung der Wasserdiurese, zu einem ganz wesentlichen Anstieg des spezifischen Gewichtes und zu dauernder Körpergewichtszunahme. Im Blute tritt unter Pituitrin eine Wasserzunahme höheren Grades ein, die mit der Hemmung der Diurese gleichzeitig ist. Unter Insulinwirkung (Tab. 17) tritt eine Hemmung der Diurese nur vorübergehend ein, dagegen kommt es zu einer ganz beträchtlichen Zunahme des Wassergehaltes im Blute. Interessant ist, daß der Fall in bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel sich gegenüber Insulin fast refraktär verhält. Die Glykosurie wird durch Insulin fast gar nicht (Tab. 18), die Hyperglykämie nur in sehr geringem Grade beeinflußt. Das gleiche Verhalten gegenüber Insulin konnten wir auch bei anderen Fällen von Diabetes mellitus kombiniert mit Störungen des Wasserhaushaltes beobachten[10]). Es handelte sich in diesen Fällen um eine gleichzeitige Affektion der Hypophyse, *auch hier fanden sich refraktäres Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels unter Insulinwirkung, sowie Eintritt einer starken Wasservermehrung des Blutes unmittelbar nach der Insulininjektion. So wie bei dem Falle von D. i. wurde auch bei dem in Rede stehenden Fall von kombinierter Störung des Wasserhaushaltes mit Diabetes mellitus die Pituitrinwirkung durch gleichzeitige Applikation von Insulin* verstärkt (verstärkte Diureschemmung, erhöhter Körpergewichtsanstieg, erhöhte Wasseranreicherung des Blutes). Wir haben also im vorliegenden Fall *eine Kombination eines Diabetes mellitus mit typischer Störung der zentral-nervösen Regulation des Wasserhaushaltes vor uns.* Und zwar betrifft die Störung nur die Regulation der Wasserdiurese. Die Aktivierung der Molendiurese war, wie das Verhalten des Patienten im Durstversuche zeigt, erhalten (Anstieg des spezifischen Gewichtes über die Blutisotonie). Auch ohne Durstversuch stieg das spezifische Gewicht recht häufig höher als 1011. *H. Freund*, der bei seinem Falle gleichfalls ein hohes spezifisches Gewicht des Urins (über 1011) beobachten konnte, hält diese Störung für eine Kombination von Diabetes mellitus mit echtem Diabetes insipidus und führt das hohe spezifische Gewicht nur auf die Zuckerausscheidung zurück, indem er darauf hinweist, daß eben deshalb, weil das hohe spezifische Gewicht von der Zuckerausscheidung herrührt, der von der Niere ausgeschiedene Urin keine höhere Molekularkonzentration aufweisen muß als das Blut. Diese Annahme trifft für das Verhalten unseres Falles nicht zu, da hier trotz fehlender Zuckerausscheidung das spezifische Gewicht des Urins ohne Pituitrin spontan sehr oft über 1011 anstieg. *Die Polyurie zeigte bei unserem Falle ganz unabhängig von der Kohlenhydratzufuhr und der Zuckerausscheidung eine ausgesprochene Periodizität* (Tab. 18), wie dies manche Fälle von passagerem D. i. zeigen. Die Harnmengen stiegen zeitweise ganz unbeeinflußt auf 8—10 l, um nach einiger Zeit wieder abzunehmen. Unter Einwirkung von Atropin (3 mg täglich, Tab. 18), gelang es bei diesem Falle, die Harnmenge allerdings erst nach länger dauernder Einwirkung (3 Wochen) von 7 l auf 2 l herabzudrücken. Daß in der Tat das Atropin diese Herabsetzung der Polyurie herbeiführte, zeigte das Verhalten des Pat. nach Entzug des Atropins, es stieg dann die Harnmenge bereits in den nächsten Tagen von $2^1/_2$ auf 5 l an**).

*) Gleichzeitig erfolgte ein bedeutender Körpergewichtsverlust, sowie Zunahme der Blutkonzentration und Anstieg des Blutkochsalzspiegels. Der Fall verhielt sich somit in dieser Beziehung wie ein hyperchlorämischer Fall von D. i.

**) Unter Novasurolwirkung erfolgte in diesem Falle im Gegensatz zum vorigen prompte Herabsetzung der Polyurie, ähnlich wirkte Salyrgan.

Tabelle 14. *Fall P. Durstversuch (ab 8 Uhr abends gedurstet).*

| Zeit | Harn | | | | | | Blut | | | | Körpergewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Menge | Spez. Gew. | NaCl | | Glucose | | E. Z. | Ser.-Refr. | NaCl | △° C | |
| | | | % | g | % | g | | | mg/% | | kg |
| Nüchtern | | | | | | | | | | | |
| 8 Uhr | 87 | 1010 | 0,42 | 0,37 | 0,8 | 0,69 | 5,460 | 61,4 | 481,6 | −0,58 | 62,4 |
| 9 „ | 250 | 1012 | 0,31 | 0,77 | 0,2 | 0,5 | 5,380 | 60,2 | 453,8 | — | — |
| 10 „ | 470 | 1009 | 0,44 | 2,07 | 0 | 0 | 6,210 | 61,0 | 495,2 | — | — |
| 11 „ | 190 | 1012 | 0,32 | 0,61 | 0 | 0 | 6,940 | 63,0 | 532,8 | — | — |
| 12 „ | 140 | 1016 | 0,68 | 0,95 | 0 | 0 | 7,410 | 62,7 | 543,2 | — | — |
| 2 „ | 410 | 1010 | 0,48 | 1,97 | 0 | 0 | 7,240 | 65,3 | 625,9 | −0,62 | 60,5 |
| | 1460 *) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | −1,9 |

Tabelle 14b. *Fall P. Durstversuch. Von 8 Uhr morgens bis 4 Uhr nachm. keine Flüssigkeit zugeführt.*

| Zeit | Harnmenge | spez. Gewicht | Glucose % | Körpergewicht kg | △ |
|---|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr | — | — | — | 58,9 | — |
| 9 „ | 380 | 1006 | 0,6 | — | — |
| 10 „ | 430 | 1004 | 0.4 | — | — |
| 11 „ | 140 | 1012 | 0,8 | — | — |
| 12 „ | 100 | 1020 | 1,0 | — | — |
| 1 „ | 100 | 1021 | 0,6 | — | — |
| 2 „ | 165 | 1022 | 0 | — | — |
| 3 „ | 150 | 1021 | 0 | — | — |
| 4 „ | 180 | 1022 | 0,4 | 57,0 | −0,61° C |
| | 1640 | | | − 1,9 | |

Extrarenaler Gewichtsverlust 260 g.

Tabelle 15. *Fall P. NaCl-Belastung.*

| Zeit | Harn | | | | | | Blut | | | Körpergewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Menge | Spez.-Gewicht | NaCl | | Glucose | | EZ | Ser.-Refr. | NaCl | |
| | | | % | g | % | g | | | mg/% | kg |
| Nüchtern | | | | | | | | | | |
| 8 Uhr | 140 | 1006 | 0,2 | 0,28 | 0,8 | 1,12 | 5,250 | 60,2 | 465,9 | 59,5 |
| 8 „ 20 Min. 10 g NaCl und 500 g Wasser | | | | | | | | | | |
| 9 „ | 260 | 1007 | 0,44 | 1,14 | 0,4 | 1,04 | 5,060 | 61,0 | 488,7 | — |
| 10 „ | 190 | 1010 | 0,32 | 0,61 | 0,2 | 0,38 | 5,180 | 60,6 | 526,5 | — |
| 11 „ | 350 | 1009 | 0,48 | 1,68 | Spur | | 5,680 | 64,2 | 519,6 | — |
| 12 „ | 320 | 1012 | 0,57 | 1,82 | 0,2 | 0,64 | 5,960 | 63,8 | 585,0 | — |
| 4 „ | 1160 | 1007 | 0,26 | 3,02 | 0,4 | 4,64 | 5,510 | 64,4 | 555,2 | — |
| 7 „ | 490 | — | — | — | 0,8 | 3,92 | 5,720 | 65,0 | 568,2 | — |
| in 24 Stunden | 6750 | — | — | — | — | — | — | — | — | 8 Uhr morgens 57,9 |

*) Die erste, nüchtern entleerte Harnportion nicht einbegriffen!

Tabelle 16. *Fall P. Pituitrinversuch.*

| Zeit 25. IX. | Harn Menge | Cl % | Cl g | Zucker % | Zucker g | Blut EZ | Blut Refr. | Blut BZ | Blut Cl | Körpergewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr 30 Min. | 132 | 0,762 | 1,06 | 1,6 | 2,11 | 6,080 | 58,4 | 0,205 | 413,1 | 58,0 |
| 8 „ 45 „ | Pituitrin 2 Amp. subcutan | | | | | | | | | |
| 9 „ 15 „ | — | — | — | — | — | 5,350 | 58,3 | — | 349,0 | — |
| 9 „ 45 „ | 50 | 0,865 | 0,432 | 1,8 | 0,9 | 5,205 | 57,0 | 0,194 | 347,9 | — |
| 10 „ 45 „ | 222 | 0,458 | 1,017 | 2,0 | 4,44 | 4,900 | 56,5 | 0,220 | 458,6 | — |
| 11 „ — „ | 1000 ccm Wasser | | | | | | | | | |
| 11 „ 45 „ | 152 | 0,458 | 0,696 | 1,4 | 2,13 | 4,695 | 55,0 | 0,233 | 476,9 | — |
| 11 „ 50 „ | Pituitrin 2 Amp. subcutan | | | | | | | | | |
| 12 „ 45 „ | 120 | 1,019 | 1,223 | 1,4 | 1,68 | 4,805 | 55,5 | 0,155 | 528,6 | — |
| 1 „ 45 „ | 100 | 0,968 | 0,968 | 1,4 | 1,4 | 5,270 | 56,4 | 0,202 | 505,3 | — |
| 4 „ 30 „ | — | — | — | — | — | 4,865 | 56,0 | 0,318 | 494,6 | — |
| 26. IX. | 6,150 Nachtharn | | | | | | | | | 58,5 |

Tab. 17. *Fall P. Insulinversuch. Verhalten der Blutkonzentration.*

| Zeit | Blut BZ % | EZ | Ser.-Gefr. | NaCl mg/% |
|---|---|---|---|---|
| 8 Uhr 30 Min. | 0,132 | 5,280 | 56,0 | 513,0 |
| 8 „ 45 „ | 25 E Insulin (Lilly), Pat. bleibt nüchtern | | | |
| 9 „ 45 „ | 0,101 | 4,380 | 55,0 | 544,5 |
| 10 „ 45 „ | 0,073 | 4,070 | 53,1 | 575,7 |
| 11 „ 45 „ | 0,109 | 4,080 | 53,0 | 538,1 |
| 12 „ 45 „ | 0,098 | 3,450 | 52,8 | 560,2 |

Der Fall ist deshalb so wichtig, weil er uns ein Beispiel darstellt *für eine durch Störung der zentral-nervösen Regulation der Wasserdiurese bedingte primäre Polyurie bei erhaltenem Konzentrationsvermögen der Niere.* Offenbar handelte es sich *auch in diesem Fall wie bei dem hier des näheren beschriebenen Fall von D. i., um eine Diskoordination der Regulation der Wasserdiurese von der Regulation der Molendiurese und Einstellung der Regulation der ersteren auf für die Molendiurese unterschwellige Reize.* Nur war die Störung (abnorme Einstellung der Regulation der Wasserdiurese) hier nicht so hochgradig, so daß schon im Durstversuch eine Molenanhäufung im Gewebe stattfinden konnte, die die gewisse Reizschwelle überschritt, durch welche die an sich intakte Regulation der Molendiurese aktiviert wird. Über die Pathogenese der Störung des Wasserwechsels in dem letztgenannten Fall ist nichts Näheres bekannt. Es ist jedoch daran zu denken, ob es sich nicht gerade hier um eine Stabilisierung, d. h. um eine Fixierung der Störung der zentral-nervösen Regulation der Wasserdiurese handelt, welche aus einer zunächst sekundären Zwangspolyurie eines Diabetes mellit. hervorgegangen ist.

le 18. *Fall P. Teilweise refraktäres Verhalten der Glykosurie gegen Insulin. Unab-gkeit der Polyurie von der Zuckerausscheidung, Periodizität in der Intensität der Polyurie, Einfluß von Atropin auf die Polyurie.*

| um | Harn-menge | Spez. Gewicht | Zucker-aussch. g | Bemerkungen | Datum | Harn-menge | Spez. Gewicht | Zucker-aussch. g | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XI. | 6500 | 1010 | 130,0 | | 20. I. | 3100 | 1013 | 24,8 | Kein Insulin |
| XI. | 6100 | 1013 | 122,0 | | — | — | — | — | |
| XI. | 6200 | 1011 | 124,0 | | — | — | — | — | |
| XI. | 6000 | 1011 | 84,0 | | 15. II. | 7100 | 1006 | 0 | ,, ,, |
| XI. | 6250 | 1010 | 87,5 | | 16. II. | 8200 | 1005 | 16 | ,, ,, |
| XI. | 5800 | 1010 | 116,0 | | 17. II. | 6200 | 1010 | 68,2 | ,, ,, |
| - | — | — | — | | 18. II. | — | — | — | |
| - | — | — | — | | 19. II. | 5000 | 1010 | 55 | ,, ,, |
| XII. | 3250 | 1014 | 52,0 | | 20. II. | 6000 | 1010 | 60 | ,, ,, |
| XII. | 3550 | 1016 | 63,9 | | 21. II. | 5500 | 1008 | 38,5 | ,, ,, |
| XII. | 3000 | 1012 | 66,8 | | 22. II. | 4100 | 1011 | 53,3 | ,, ,, |
| - | — | — | — | | — | — | — | — | |
| - | — | — | — | | — | — | — | — | |
| XII. | 5000 | 1020 | 145,6 | | 14. III. | 5500 | 1006 | 0 | ,, ,, |
| XII. | 2800 | 1023 | 112,0 | | 15. III. | 6000 | 1007 | 0 | ,, ,, |
| XII. | 4000 | 1020 | 120,0 | | 16. III. | 4250 | 1009 | 28,7 | Atropin 3 mg |
| XII. | 3900 | 1015 | 78,0 | 50 Einh. Ins. | 17. III. | 4500 | 1010 | 49,5 | ,, ,, ,, |
| XII. | 4500 | 1016 | 99,0 | ,, ,, ,, | 18. III. | 3800 | 1013 | 0 | ,, ,, ,, |
| XII. | 5500 | 1013 | 90,0 | ,, ,, ,, | 19. III. | 4000 | 1010 | 20,0 | ,, ,, ,, |
| XII. | 4000 | 1015 | 72,0 | ,, ,, ,, | 20. III. | 3000 | 1012 | 0 | ,, ,, ,, |
| XII. | 4000 | 1013 | 80,0 | ,, ,, ,, | 21. III. | 3000 | 1013 | 33 | ,, ,, ,, |
| - | — | — | — | | 22. III. | 3000 | 1016 | 21 | ,, ,, ,, |
| - | — | — | — | | 23. III.—23. IV. tägl. Atropin 3 mg | | | | |
| I. | 3400 | 1012 | 74,8 | 100 Einh. Ins. | 21. IV. | *2000* | 1020 | 28,0 | |
| I. | 4400 | 1015 | 79,2 | ,, ,, ,, | 22. IV. | *2300* | 1018 | 27,6 | |
| - | — | — | — | | 23. IV. | *2800* | 1017 | 19,6 | |
| - | — | — | — | | 24. IV. | *5200* | 1010 | 26,0 | |
| I. | 5300 | 1008 | 10,6 | Kein Insulin | 25. IV. | 6000 | 1011 | 42,0 | |
| I. | 4900 | 1009 | 29,4 | ,, ,, | 26. IV. | 7500 | 1012 | 67,5 | |
| I. | 4100 | 1010 | 32,8 | ,, ,, | | | | | |

Einen weiteren Einblick in die Rolle der zentral-nervösen Regulation des Wasserhaushaltes bei den Formen von sekundärer Zwangspolyurie gewinnen wir hurch das Verhalten derselben im Pituitrinversuch. Die Frage des Mechanismus der Pituitrinwirkung auf die Diurese ist noch immer in gewisser Beziehung umstritten. Man muß jedenfalls bei der Einwirkung des Pituitrins auf die Diurese mehrere Wirkungsphasen unterscheiden. Die allererste Phase, die im Tierexperiment festgestellt wurde, besteht in einer Steigerung der Harnausscheidung (*O. Schäffer*, *Herring*). Beim Menschen ist diese Phase, da sie sehr kurzdauernd ist, gewöhnlich nicht ausgesprochen*). Als

*) Da sich der in dieser Periode entleerte Harn mit dem in der folgenden entleerten in der Blase vermengt.

1. Phase der Pituitrinwirkung tritt beim Menschen die Hemmung der Wasserdiurese in Erscheinung (*von den Velden*). Sie ist besonders beim D. i. ausgesprochen und es handelt sich hier zunächst sicher um eine Nierenwirkung. Nach den Arbeiten von *C.* und *M. Oehme*, nach *Bauer* und *Thoeniessen* kann dies mit Sicherheit angenommen werden, um so mehr als gleichzeitig mit der Hemmung der Wasserdiurese der Eintritt einer Blutverdünnung beobachtet werden kann. Es handelt sich also offenbar um eine Art von Nierensperre. Für die weitere Wirkung des Pituitrins auf den Wasserhaushalt (2. Phase) muß eine Einwirkung auf das Gewebe angenommen werden. Die Resultate der neuen Untersuchungen von *E. Meyer* und *Meyer-Bisch* weisen mit größter Wahrscheinlichkeit darauf hin (Abnahme des Lymphstromes im Ductus thoracicus unter Einwirkung von Pituitrin)*). Für uns kommt hier zunächst die 1. Phase, Hemmung der renalen Wasserdiurese in Frage. Beim normalen Individuum tritt diese Hemmung der Wasserdiurese nur auf, wenn dem Individuum größere Wassermengen vor oder nach der Pituitrininjektion zugeführt wurden. Bei sekundärer Polyurie, bei Nierenkranken, Diabetes usw. konnte kein Effekt im Sinne der Diuresehemmung durch das Pituitrin beobachtet werden (*Eisner*, *Leschke*, *J. Bauer*, *Schiff* u.a.) Andere Untersuchungen (*Lhermitte*), sowie eigene Beobachtungen [10]) [29]) zeigten jedoch, daß auch bei der Zwangspolyurie bei Niereninsuffizienz und bei Diabetes mellitus eine Hemmung der Wasserdiurese beobachtet werden kann. Besonders typisch ist aber in diesen Fällen das Verhalten des intermediären Wasserwechsels unter der Einwirkung des Pituitrins. Es kommt hier nämlich sowohl bei den Formen von Zwangspolyurie bei Niereninsuffizienz als auch beim Diabetes mellitus in der 1. Phase der Pituitrinwirkung (Hemmung der renalen Wasserdiurese) zu einer ganz mächtigen Wasseranreicherung des Blutes.

Je höhergradiger die Zwangspolyurie desto höhergradiger die Blutverdünnung unter Pituitrinwirkung. Der hier bestehende Zusammenhang ist offenbar der, daß durch die unter Pituitrinwirkung erzeugte Nierensperre der pathologisch auf erhöhte Wassermobilisierung in den Geweben eingestellte Wasserhaushalt an einer Stelle eine Unterbrechung erfährt. Es kommt dann bei der Einstellung auf extreme Wassermobilisierung aus dem Gewebe infolge Sperrung an der Niere zu einer hochgradigen Wasserzunahme des Blutes durch das in erhöhtem Grade aus dem Gewebe in das Blut einströmende Gewebstranssudat. Es handelt sich also auch bei den Zwangspolyurien, wenn sie eine Zeitlang angedauert haben, um eine später fixierte pathologische Einstellung der

*) Siehe auch die letzten Arbeiten von *E. P. Pick*, Wien. med. Wochenschr. 1924, Nr. 334.

zentral-nervösen Regulation der Wasserdiurese. In diesem Sinne besteht auch in bezug auf die Art des Mechanismus eine Verwandschaft zwischen diesen Polyurien und der Polyurie beim D. i.

Überblicken wir nun die hier diskutierten Fragen, so ergibt sich, daß den verschiedenen zur Gruppe des Diabetes insipidus gehörigen Polyurien folgende Grundstörungen zugrunde liegen: 1. Eine Diskoordination zwischen der zentralen Regulation der Wasserdiurese und der Molendiurese. 2. Eine damit im Zusammenhang stehende pathologische Einstellung der zentralen Regulation der Wasserdiurese auf für die Molendiurese unterschwellige Reitze. Bei beginnenden Störungen, bei nicht zulange andauernder Diskoordination, bei leichten Fällen, die dem hypochlorämischen Typus *Veils* zum Teil entsprechen, ist die Kombination dieser beiden Störungen das Wesentliche. Die Molendiurese kann hier unter gewissen Bedingungen (plötzliche Molenanhäufung im Organismus durch alimentäre Zufuhr von Salzen usw.) aktiviert werden — und zwar unabhängig von der Polyurie. Bei höhergradiger Störung, lange andauernder Diskoordination kommt es dann zu einer immer mehr pathologischen Einstellung der Regulation der Wasserdiurese auf unterschwellige Reize und zu einer mehr weniger vollständigen Lahmlegung der Molendiurese; dieser Grad der Störung dürfte annähernd dem hyperchlorämischen Typus entsprechen. Neben den verschiedenen Kombinationen der genannten Störungen*), durch die die verschiedenen klinischen Bilder bedingt werden, kommen auch isolierte Störungen der zentralen Regulation von Molen- und Wasserdiurese vor, auch in der Richtung sind alle Übergänge möglich. Bei den zunächst sekundären primär durch Molenanhäufung im Gewebe — infolge absoluter oder relativer Insuffizienz der Ausscheidungsorgane — bedingten Zwangspolyurien, kann es bei langer Dauer mit der Zeit — wahrscheinlich sekundär zu einer abnormen Einstellung der zentralen-nervösen Regulation der Wasserdiurese kommen mit einer gewissen Tendenz zur Stabilisierung. Wahrscheinlich kommt diese Genese bei den Fällen von Diabetes mellitus mit von der Glykosurie unabhängiger dauernder Zwangspolyurie, sowie bei manchen seltenen Fällen von kombiniertem Diabetes mell. mit Diab. insip. in Betracht. Die Unterscheidung zwischen idiopathischen und symptomatischen D. i. betrifft mehr den Sitz der Erkrankung und spielt für die Diskussion über den Mechanismus der Störung nur eine untergeordnete Rolle. Auch die Frage nach der Beteiligung des Hypophysenhinterlappens (Pars. intermedia bzw. deren Hormon — *Biedl* —) kommt hier erst in sekundärer Hinsicht in Be-

*) Das verschiedene Verhalten des intermediären Salzwechsels und Wasserwechsels, die verschiedene Reaktion auf Pituitrin, Insulin, Cesol, Novasurol, Testiglandol usw. bei den einzelnen Fällen zeugt von der Verschiedenheit der vorliegenden Kombination der Grundstörungen.

tracht. Diesbezüglich am meisten einleuchtend ist der Standpunkt, den *J. Bauer* in dieser Frage annimmt, daß nämlich das besagte Hormon physiologisch bei der Regulation des Wasserhaushaltes eine Rolle spielt, bei Ausfall desselben jedoch andere Sicherungen im Organismus vikariierend zur Wirkung gelangen.

Zum Schlusse sei noch die Frage der Genese der Durstempfindung kurz berührt. Nach der heute vielfach vertretenen Auffassung (*Leschke*, *L. R. Müller*) ist es vor allem die Erhöhung der Molekularkonzentration des Blutserums, die bei der Erregung der Durstempfindung die Hauptrolle spielt. Gewisse Erfahrungen bei Herz- und Nierenkranken, wo in gewissen Stadien des Krankheitsverlaufs Retentionen durch gleichzeitige Wasseranreicherung des Blutes kompensiert werden, so daß es nicht zu einer Zunahme der Molekularkonzentration des Serums kommt, wo aber trotzdem bei bestehender Zwangspolyurie ständig Durstgefühl empfunden wird, sprechen gegen jene Auffassung. Unser Fall von D. i. sowie manche andere in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen sprechen gleichfalls dagegen. *Hier besteht im Durstversuch bei sehr niedriger, fast unternormaler Molekularkonzentration des Blutes das exstremste Durstgefühl.* Es scheint vielmehr die Auffassung, daß ein dauerndes Überwiegen der Stromrichtung — im Austausch zwischen Blutbahn und Gewebe — vom Gewebe gegen das Blut zu gegenüber der entgegengesetzten Stromrichtung mit der Erzeugung der Durstempfindung in Beziehung steht, den meisten klinischen Beobachtungen am nächsten zu kommen, sowie bei den meisten Zuständen, bei denen Durstgefühl vorkommt (Zwangspolyurie, Diabetes, Blutverluste usw.), die Genese der Durstempfindung am ungezwungensten zu erklären. Diese Auffassung kommt auch einer von *Starkenstein* vertretenen Anschauung nahe.

*Nachtrag.* Gegenwärtig steht ein weiterer Fall von D. i. in unserer Beobachtung. Derselbe ist normochlorämisch, verhält sich jedoch in anderer Beziehung wie ein hyperchlorämischer Fall: Im Durstversuch hohe Molekularkonzentration, starker Anstieg des Blutkochsalzspiegels im Durstversuch und nach Kochsalzbelastung. Unter Insulin tritt wie in dem Fall von *Villa* nicht nur Blutverdünnung, sondern starke Hemmung der Diurese (Sinken der Harnmenge von 10 auf 5 l) ein. Dem Fall liegt Lues zugrunde (WaR. stark positiv). Die Beobachtungen über das Verhalten desselben scheinen eine Bestätigung der oben vertretenen Auffassung zu bilden. Es wird später über die an ihm angestellten Beobachtungen des näheren berichtet werden.

## Literatur.

[1]) *Veil, W. H.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 648. 1923. — [2]) *Meyer, E.* u. *Meyer-Bisch*, Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 469. 1923; Klin. Wochenschr. **3**, 1799. 1924. — [3]) *Bauer, J.* u. *Aschner*, Zentralbl. f. inn. Med. 1924, Nr. 34, S. 682. — [4]) *Bauer, J.*, Klin. Wochenschr. **5**, 1017. 1926. — [5]) *Leschke, E.*, Zeitschr. f. klin. Med. **87**, 201. 1918. — [6]) *Veil, W. H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**, 376; Biochem. Zeitschr. **91**. 1918. — [7]) *Tallquist*, Zeitschr. f. klin. Med. **49**, 181. 1903. — [8]) *Meyer, E.*, Diab. insip. in der Deutschen Klinik zu Eingang des 20. Jahrhunderts. — [9]) *Lichtwitz*, zit. nach *Veil*. — [10]) *Klein, O.*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 458. 1924; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, 665. 1924. — [11]) *Villa*, Klin. Wochenschr. **3**, 1949. 1924. — [12]) *Klein, O.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **47**, 309. 1925. — [13]) *Klein* u. *Rischawy*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **51**, 652, 1926. — [14]) *Bauer* u. *Aschner*, Wien. Arch. f. inn. Med. **1**, 297. 1919. — [15]) *Finkelnburg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**, 345. 1907. — [16]) *Forschbach* u. *Weber*, Zeitschr. f. klin. Med. **73**, 221. 1912. — [17]) *Hecht*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**, 126. 1921. — [18]) *Grote*, Dtsch. Arch. f. klin. Med., **122**, 223. 1917. — [19]) *Jungmann*, Klin. Wochenschr. **1**, 1546. 1922; Münch. med. Wochenschr. 1923. — [20]) *Veil*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **149**. — [21]) *Heilig* u. *Hoff*, zit. nach *Marx*. — [22]) *Marx*, Klin. Wochenschr. 1926. — [23]) *Freund, H.*, Klin. Wochenschr. **1**, 1780. 1920. — [24]) *Oehme, C.* u. *M.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127** u. Med. Klinik 1919, Nr. 35. — [25]) *Velden, van den*, Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 2083. — [26]) *Thoeniessen*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 141. 1923. — [27]) *Eisner*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**. 1916. — [28]) *Lhermitte*, zit. nach *Bauer*. — [29]) *Klein, O.*, Wien. Arch. f. inn. Med. **5**, 429. 1923. — [30]) *Socin*, Zeitschr. f. klin. Med. **78**. — [31]) *Pick, E. P.*, Wien. med. Wochenschr. 1924, S. 334. — [32]) *Schmidt, R.*, Med. Klinik 1926, S. 935 (Prager Ausgabe).

*Nachtrag bei der Korrektur:* In einer jüngst erschienenen zusammenfassenden Arbeit teilt *J. Bauer* die Fälle von Diab. insip., bei denen die Konzentrationsschwäche der Niere die wesentliche Grundlage der Störung des Wasserhaushaltes bildet, in 2 dem Grade der Störung nach verschiedene Gruppen ein: 1. Die kompensatorische Polyurie-Polydipsie, bei der die Intensität der Störung geringer und eine Herabsetzung der Polyurie durch Einschränkung der Zufuhr harnfähiger Stoffe in der Nahrung (Kochsalz!) möglich ist; und 2. die sekundäre zwangsmäßige Polyurie-Polydipsie, die die höhere Stufe der Krankheit darstellt und bei welcher auch bei Einschränkung der Zufuhr harnfähiger Stoffe in der Nahrung die Polyurie wenig oder gar nicht herabgesetzt wird. Nach der hier gegebenen Darstellung handelt es sich jedoch dabei *nicht um graduell verschiedene Formen* des D. i., sondern um *2 qualidativ verschiedene*, einander *koordinierte*, durch verschiedene Kombination der beiden Grundstörungen bedingte Gruppen der Krankheit. Bei bestehender Diskoordination zwischen der Regulation von Wasser und Molendiurese ist die Polyurie durch 2 Faktoren bestimmt: 1. durch den Grad der Inaktivierung der Regulation der Molendiurese und 2. durch den Grad der pathologischen Einstellung der Regulation der Wasserdiurese auf unterschwellige Reize (unterschwellig in Bezug auf die Molenanhäufung im Gewebe). Tritt ersteres Moment im Mechanismus der Störung stärker hervor, so wird die Polyurie weitgehend von der Zufuhr von harnfähigen Stoffen in der Nahrung (insbesondere von NaCl) abhängen. Je mehr jedoch das Moment der pathol. Einstellung der Regulation der Wasserdiurese im Mechanismus der Störung in den Vordergrund tritt, desto geringer ist die Abhängigkeit der Polyurie von der Nahrung, besonders vom NaCl, wiewohl auch hier die Anhäufung von Molekülen in den Geweben letzten Endes den Anstoß zur Polyurie gibt. Der hier auftretende Widerspruch ist nur ein scheinbarer.

Es spricht alles dafür, daß bei gewissen Fällen mit erhaltener Fähigkeit zur Aktivierung der Molendiurese (gut erhaltenem Salzausscheidungsvermögens) und mit hochgradiger Polyurie, wie der hier beschriebene, der Salzgehalt der Gewebe ein sehr niedriger ist. Wird ja schon durch den konstanten Flüssigkeitsstrom gerade der osmotische Partialdruck des Kochsalzes in den Geweben niedrig gehalten. Bei Zufuhr einer größeren Salzmenge in kurzer Zeit wird aber hier eine Anhäufung von Chloriden in den Geweben schon durch die Aktivierung der Molendiurese beseitigt. Für die Erzeugung der Polyurie kommt somit bei diesen Formen des D. i. die durch die katabolische Phase des Stoffwechsels immer wieder zustande kommende Anhäufung von Molekülen in den Geweben in erster Linie als Reiz in Betracht. Es spielt hier daher das Kochsalz keine so große Rolle, wie bei den so genannten hyperchlorämischen Formen mit mehr weniger vollständiger Inaktivierung der Molendiurese. Dadurch wird es auch verständlich, daß bei solchen Fällen, wie der hier beschriebene, gewisse Maßnahmen, wie Herabsetzung der Kochsalzzufuhr oder Erzeugung einer Salzausschwemmung durch Novasurol nicht in dem Maße eine Verringerung der Harnmengen bewirken, wie bei dem letztgenannten Typus der Krankheit.

---

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Leipzig — Direktor: Prof. Dr. *M. Gildemeister* — und der Medizinischen Klinik der Universität Jena — Direktor: Prof. Dr. *W. Stepp.*)

# Über das Elektrokardiogramm des Myxödems.

Von

**Werner Lueg**[1].

Mit 17 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 17. Juli 1926.*)

Es war im Jahre 1879, als zuerst in England von *Hilton Fagge*[2]) auf eine Krankheit aufmerksam gemacht wurde, die äußerlich große Ähnlichkeit mit dem Kretinismus hatte, sich aber durch den fehlenden Kropf von dieser Erkrankung scharf abtrennen ließ. Nicht nur war kein Kropf vorhanden, sondern nicht einmal palpatorisch etwas von der Schilddrüse festzustellen. *Fagge* prägte den Ausdruck *sporadischer Kretinismus.*

*Curling*[3]) hat das Verdienst, zuerst auf das fast völlige Fehlen der Schilddrüse bei derartigen Krankheitsbildern bei der Sektion hingewiesen zu haben.

Sir *William Gull*[4]) schildert 1873 eine Krankheit, die mit Veränderungen der Haut und geistigen Störungen einhergeht. Er betont, daß diese Krankheit nicht angeboren zu sein braucht, sondern daß sich das Krankheitsbild auch erst im späteren Alter entwickeln kann.

*W. Ord*[5]) prägte den Namen Myxödema wegen der Hautveränderungen. Bei Sektionen derartiger Fälle hatte er die Schilddrüse stark atrophisch gefunden, und eine mucinös-gelatinöse Entartung der Haut war ihm aufgefallen. *Charcot*[6]) nannte die Krankheit im Jahre 1881

---

[1]) Die Arbeit wurde im November 1925 der hohen medizinischen Fakultät der Universität Jena als Habilitationsschrift eingereicht.

[2]) *C. H. Fagge,* On sporadic cretinisme occuring in England. Med. chir. transact. **54**, 155.

[3]) *Curling,* Med. chir. transact. **33**, 303.

[4]) *W. A. Gull,* A cretinoid state supervening in adult life in women. Transact. of the clin. soc. **8**, 180. 1874. (Literatur S. 337—339 siehe Kraus-Brugsch Handbuch: Myxödem von W. Scholz. Bd. **1**. S. 533.)

[5]) *William Ord,* On myxoedema, a terme proposed to be applied to an essential condition in the cretinoid affection. Med. chir. transact. **56**, 57. 1878.

[6]) *Charcot,* Myxoedème, cachexie pachydermique, état crétinoide. Gaz. de hôp. civ. et milit. 1881, Nr. 10.

Cachexie pachidermique. Das Leiden wurde nacheinander für eine Erkrankung des Sympathicus, für eine selbständige Nervenerkrankung gehalten und sogar zu den Nieren in Beziehung gebracht. In England wurde zur Klärung des Krankheitsbildes 1883 eine Myxödemkommission eingesetzt.

Nach einer totalen Entfernung einer Schilddrüse fiel *Reverdin*[1]) 1882 und *Kocher*[2]) das Myxödeme postopérative oder die Cachexia strumipriva auf.

Am meisten imponieren beim Myxödem die Veränderungen der Haut. Das Gesicht des Kranken ist charakteristisch. Die Augenlider scheinen geschwollen und die Lippen wulstartig. Die Hautfarbe des Gesichts ist schmutzig-fahl.

Der Hals geht wegen der Fettablagerungen scheinbar direkt in den Kopf über. Die Haut schuppt und ist auffallend trocken. Der Myxödematöse ist kaum in der Lage zu schwitzen. Die Angaben in der Literatur über den Hautwiderstand widersprechen sich. *Erb*[3]) glaubt einen normalen Hautwiderstand gefunden zu haben, wohingegen *Tiemann*[4]) hohe Widerstandswerte fand.

Die Haare fallen aus, und die Fingernägel werden brüchig. Die Schleimhäute erscheinen auffallend blaß. Die Zähne fallen aus. Sehr auffallend ist die Abnahme der geistigen Fähigkeiten der Patienten, die sich völlig teilnahmlos verhalten. Echte Psychosen sind nichts Seltenes im Laufe der Erkrankung. Es besteht außerdem eine ausgesprochene motorische Schwäche.

*G. Alexander*[5]) und *v. Wagner*[6]) fanden Veränderungen an den Ohren bei solchen Kranken. Opticusatrophie und Gesichtsfeldeinschränkungen werden ferner beobachtet. Verdauungsstörungen kommen nach Ansicht französischer Forscher oft vor[7]).

Meistens, aber nicht immer sind die Myxödemkranken nicht zeugungsfähig. Allerdings sah ich selbst bei einem typischen Fall, der zwar Schilddrüsensubstanz bekommen hatte, einen Abort im 3. Monat. Die Körpertemperaturen sollen häufig subnormal sein. Die Werte

---

[1]) *Reverdin*, Du myxoedème opératoire. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **4**, 531. 1883.

[2]) *Th. Kocher*, Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch. f. klin. Chir. **29**, 255. 1883.

[3]) *W. Erb*, Über Myxödem. Berlin. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 3, S. 33.

[4]) *P. Tiemann*, Die kataphorischen Wirkungen des galvanischen Stromes in der Medizin. Inaug.-Diss. Berlin 1889.

[5]) *G. Alexander*, Das Gehörorgan der Kretinen. Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. **78**, 54. 1908.

[6]) *v. Wagner*, Myxödem und Kretinismus. Handbuch der Psychiatrie von Aschaffenburg. 1912.

[7]) *Garnier* et *Lebret*, Exploration des fonctions rénale-intestinale et hépatique chez un myxoedemateux. Soc. des méd. des hôp. 1905.

über das Blut schwanken in der Literatur. Von einzelnen Autoren wird Anämie angegeben, hingegen von anderen wieder nicht. Auch über das Differentialblutbild scheinen die Akten noch nicht geschlossen zu sein. Die Harnmenge soll im allgemeinen niedrig sein, und es wird behauptet, daß bei Tier und Mensch ohne Schilddrüse eine Neigung zur Eiweißausscheidung besteht. Der Gesamtstoffwechsel solcher Individuen ergibt niedrige Werte.

*A. Steyrer*[1]) fand bei stark stickstoffhaltiger Ernährung viel zu niedrige Stickstoffzahlen in den Ausscheidungen.

*Magnus-Levy*[2]) nimmt an, daß ein Teil des retinierten Stickstoffes in den pathologischen Geweben gespeichert wird. Er fand bei seinen Fällen bei Gasstoffwechseluntersuchungen, daß die Sauerstoffwerte nur in der halben Größe des Normalen lagen.

Bei einer Erkrankung, wie sie das Myxödem darstellt, war anzunehmen, daß auch am Kreislaufapparat Veränderungen zu finden sein mußten. Als erstes Kardinalsymptom kennt jeder Mediziner heute die Bradykardie. Das ganze Herz scheint in allen seinen Abschnitten erweitert zu sein. Die einzelnen Herzkontraktionen machen einen wenig ausgiebigen Eindruck, wenn man ein solches Herz vor dem Röntgenschirm beobachtet. Der Ablauf der Systole über das Herz ist träge und schleppend. *H. Zondek*[3]) und *H. Assmann*[4]) sahen Herzen, die den typischen Befund des Myxödems aufwiesen (Dilatation, Bradykardie) und nach Darreichen von Schilddrüsensubstanz wieder annähernd normale Verhältnisse zeigten. Von ersterem Autor stammt auch der Name für eine bestimmte Herzerkrankung, die er als abortives Myxödemherz bezeichnet.

Ich selbst hatte Gelegenheit, während meiner Tätigkeit an der Hisschen Klinik einen solchen Fall zu sehen. Es handelte sich um eine Patientin von etwa 18 Jahren, die eine auffallende Bradykardie von etwa 40 Pulsen hatte. Zunächst wurde versucht, durch Ausschaltung des Vagus, also durch große Atropindosen, die Herztätigkeit wieder in eine normale Höhe zu bringen. Dieser Versuch gelang jedoch nicht. Auf Verabreichung von Thyreoidin in vorsichtig tastenden Dosen von etwa 0,2 g pro Tag war schon am 3. Tage der Puls auf 80 Schläge in der Minute gestiegen. Bei dieser Patientin war das vor der Behandlung von uns angefertigte Elektrokardiogramm dadurch

[1]) *A. Steyrer*, Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii. Zeitschr. f. exp. Pathol. **4**, 720. 1907.

[2]) *Magnus-Levy*, Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger „Drüsen ohne Ausführungsgang“ in C. v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1907. Bd. II. S. 311.

[3]) *H. Zondek*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43.

[4]) *H. Assmann*, Das Myxödemherz. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 1, S. 9.

gekennzeichnet, daß kein deutlicher Vorhofskomplex und keine deutliche Nachschwankung im Elektrokardiogramm vorhanden war.

Dieser Fall ist für mich die Veranlassung gewesen, das Elektrokardiogramm des Myxödems einer genauen Analyse zu unterziehen.

Im Gegensatz zum Myxödem steht bekanntlich die Basedowsche Krankheit, mit ihrer raschen Herzaktion. Allerdings kann ja auch bei dieser Erkrankung oft eine Herzdilatation beobachtet werden, die als thyreotoxisch angesehen wird.

In Anbetracht der eklatanten Herzveränderungen beim Myxödem war anzunehmen, daß auch das Elektrokardiogramm Besonderheiten zeigen müsse. *H. Zondek*[1]) von der Hisschen Klinik sah an typischen Fällen von Myxödem bei verschiedenen Ableitungen der Stromkurven weder deutliche Vorhofs- noch Nachschwankungen, womit meine oben geschilderte Beobachtung übereinstimmt. Aber auch diese Erscheinungen gingen bei der allgemeinen Myxödemtherapie zurück.

*George Fahr*[2]) (Minneopolis) weist darauf hin, daß das Myxödemherz in jeder Beziehung die Zeichen von Herzschwäche zeigt. Diese Herzschwäche ist weder durch Digitalis noch durch Ruhekuren zu beeinflussen, reagiert aber prompt auf Schilddrüsengaben (per os). Das Herz zeigt nach seiner Ansicht in allen seinen Abschnitten eine große Erweiterung. In der Ableitung einzelner Elektrokardiogramme beschreibt er das Vorhandensein einer *negativen T-Zacke.* Nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz sah er den Umschlag der T-Zacke nach der positiven Seite. In der Übergangszeit konnte er auch eine zweiphasische T-Zacke beobachten. In einzelnen Fällen sah er auch Aufsplitterung und Verlängerung der Q.R.S.-Gruppe. Die intraventrikuläre Überleitung schien verlängert zu sein. Diese Veränderungen ließen sich alle durch Schilddrüsenverfütterung beseitigen. *Fahr* betont, daß die negative Q.R.S.-Gruppe in Ableitung III, die von vielen Autoren als charakteristisch für eine Hypertrophie des linken Ventrikels gehalten wird, in diesen Fällen nach Thyreoidin positiv wurde. Er folgert hieraus, daß eine negative Q.R.S.-Gruppe in Ableitung III nicht der Ausdruck eines Übergewichtes des linken Ventrikels sein kann.

Es handelt sich also darum, daß bei den der mechanischen Herzkontraktion vorausgehenden elektrischen Phänomenen ganz anomale Bilder auftreten. Ich stellte mir nun die Aufgabe, diese Phänomene zu analysieren. Wodurch kommen diese Veränderungen der Stromkurven beim Myxödem zustande? Fallen einfach Herzabschnitte in ihrer Kontraktion aus, treten Überleitungsstörungen auf, oder liegt es an Veränderungen der Stromleitung durch die Gewebe vom Herzen bis zum Galvanometer?

---

[1]) *H. Zondek,* Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 20, S. 681.

[2]) *George Fahr,* Das Myxödemherz. Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, Nr. 5. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 14, S. 578.

Im Jahre 1923 sprach ich mit meinem verehrten, verstorbenen Chef und Lehrer *Siegfried Garten* über diese Fragestellung. Auf seine Veranlassung begann ich die Arbeit zunächst an Kaninchen. Tieren eines Wurfes (im Alter von 8 Wochen) entfernte ich die Schilddrüse und machte fortlaufend regelmäßig alle 8 Tage von den Tieren Elektrokardiogramme. Zur Technik der Ableitung möchte ich bemerken, daß ich die Tiere für jeden Versuch unter Freilassung der entsprechenden Ableitungspfote aufband. Die Extremitäten wurden in die üblichen unpolarisierbaren Elektrodentöpfe getaucht, die aus Glas bestanden, mit Zinksulfat gefüllt waren und einen Zinkeinsatz hatten. Die Tiere bekamen eine kleine Dosis Urethan, um eine Verunstaltung der Kurve durch Unruhe des Tieres möglichst auszuschalten. Vor allen Dingen ist auch darauf zu achten, daß man für gute Erwärmung des Tieres sorgt, da sich sonst noch andere, durch das Zittern bedingte Ströme in den Kurven bemerkbar machen. Das Objekt, das Galvanometer und die Ableitungsdrähte mußten auf das sorgfältigste isoliert werden. Die Aufnahmen erfolgten mit einem großen Edelmannschen Saitengalvanometer mit eingeschaltetem Gartenschen Reversionsprisma und Gartenschen optischen Kymographion. Das Gartensche Reversionsprisma läßt die an sich senkrecht stehende Galvanometersaite in horizontaler Lage schreiben.

Im August 1923 wurde diese Versuchsserie begonnen und bis Februar 1924 fortgesetzt. Es konnten keinerlei Veränderungen der Stromkurven gefunden werden, hingegen waren die Tiere im Vergleich zu Kontrolltieren des gleichen Wurfes im Wachstum zurückgeblieben. Auch die Entfernung der Nebennieren bei den Tieren ohne Schilddrüse führte keinerlei Veränderungen der Stromkurven herbei.

(Wie ich später erfuhr, hatte schon früher Herr Dr. *H. Rosenberg* ähnliche Untersuchungen an Kaninchen unternommen. Die Versuche sind bisher unveröffentlicht geblieben.)[1])

Als nächste Versuchstiere nahm ich junge Jagdhunde, 3 Wochen alt. Es gelang mir nicht, die Tiere längere Zeit nach der Operation am Leben zu erhalten. Zwei verlor ich an Tetanie. Bei der Sektion hatten beide Invaginationen des Darmes, eine Beobachtung, die in neuester Zeit ja auch bei der menschlichen Tetanie gemacht ist.

Im Frühjahr 1924 setzte ich die Untersuchungen an großen 1jährigen Hunden fort. Gleichzeitig operierte ich 2 Heidschnuckenlämmer, die etwa 2 Monate alt waren, einen großen etwa 1,5 Jahre alten kastrierten Schafbock und 4 Ziegenlämmer, die 6 Wochen alt waren. Bei den Hunden hatte ich zunächst Schwierigkeiten mit der Ableitungsmethode. Mit Hilfe geeigneter Dressur gelang es später, die Tiere zum Stillstehen

---

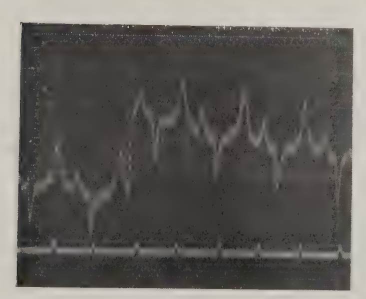
[1]) Schriftliche Mitteilung des Kollegen *Rosenberg* (Physiol. Institut der Tierärztl. Hochschule Berlin), dem ich an dieser Stelle für seine Auskunft danke.

zu veranlassen. Die Schafe und Ziegen wurden in ein Gestell eingehängt, so daß sie nur leicht mit den Füßen die Tischplatte berührten. Die Aufnahmen erfolgten in verschiedenen Ableitungen (im allgemeinen Ableitung 2: rechtes Vorderbein — linkes Hinterbein). Ich bediente mich wieder der schon vorher bei den Kaninchen geschilderten unpolarisierbaren Eintauchelektroden. Späterhin benutzte ich für die Ableitung auch Bindenelektroden, bei denen eine Zinkplatte in Stoff eingenäht ist, der mit Lösung von Zinksulfat getränkt wurde. Auch Nadelelektroden wurden verwandt, wobei einfach gewöhnliche Stecknadeln in die Haut der Tiere eingestochen wurden.

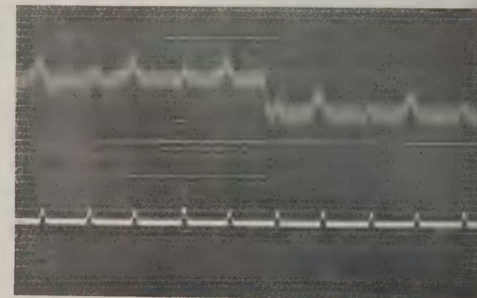
Mit Ausnahme eines Hundes und einer Ziege wiesen alle Tiere keine Veränderungen des Elektrokardiogramms auf.

Bei dem Hund Prinz (männlicher Schäferhund, ca. 1 Jahr alt, Gewicht 15,5 kg) zeigte sich 7 Tage nach der Operation eine Andeutung einer gespaltenen R-Zacke, eine Erscheinung, die allerdings $^3/_4$ Jahre nach der Operation nicht mehr nachgewiesen werden konnte. In Anbetracht der Tatsache, daß sich bei diesem Hunde andere, noch später zu beschreibende Veränderungen von seiten der Haut nachweisen ließen, konnte man daran denken, daß die Spaltung der R-Zacke mit der von *Fahr* beschriebenen Aufsplitterung der Q.R.S.-Gruppe (s. o. S. 340) vergleichen lasse. Es fehlte allerdings die Verlängerung dieser Gruppe. Auch die Rückkehr des E.K.G. zum normalen Typ, ohne daß eine Behandlung des Hundes erfolgte, läßt einige Bedenken aufkommen, ob diese vorübergehende Veränderung von R tatsächlich mit dem Verlust der Schilddrüse in ursächlichem Zusammenhang steht, weshalb ich auf Reproduktion einer Kurve verzichten möchte.

Ziege 4. (6 Wochen alter Bock, Gewicht 10,5 kg. Operation am 18. X. 1924.)
Kurve 1[1]) zeigt das E.K.G. vor der Operation, das auch späterhin im Dezember noch unverändert war.



Kurve 1. Normales E.K.G. der Ziege mit negativem Q.R.S.-Komplex. Zeit $^1/_5$ Sek. Bei Einschaltung eines Eichungsstroms von $^1/_{1000}$ Volt Spannung macht die Saite bei eingeschaltetem Objekt einen Ausschlag von ca. 12 mm.



Kurve 2. Ekg. derselben Ziege wie Kurve 1, $5^1/_2$ Monate nach der Operation. Der Q.R.S.-Komplex ist positiv geworden; die Amplitude von R relativ kleiner. Die Schlagfolge ist verlangsamt. Zeit $^1/_5$ Sek. Ein Eichungsstrom von 1 Millivolt Spannung bedingt bei eingeschaltetem Objekt einen Ausschlag von ca. 5 mm.

[1]) Die Kurven sind alle von links nach rechts zu lesen.

Im März 1925 ist das Tier typisch myxödematös mit breitem Kopf und aufgetriebenem Trommelbauch, wie aus der Abbildung deutlich hervorgeht. Schlußgewicht 13 kg.

Auf dem E.K.G. aus dieser Zeit (Kurve 2) sieht man außer einer verringerten Amplitude von P und T, die auf die andere Saitenspannung zurückzuführen ist, einen positiven Q.R.S.-Komplex, der vorher bei Kurve 1 negativ gewesen war. Die Veränderung blieb bis zur Beendigung der Beobachtungen bestehen und kann somit als eine Folge der Schilddrüsenexstirpation aufgefaßt werden. Auch auf diese Ziege werden wir wegen gleicher Abweichungen vom normalen Verhalten, wie bei dem oben angeführten Hunde, noch zurückzukommen haben. Es sei schon hier erwähnt, daß durch die späteren Betrachtungen die eben ausgesprochene Annahme noch bestärkt werden wird. Die Amplitude von R ist im Verhältnis zu der des negativen R so stark herabgesetzt, daß dies nicht mit der anderen Saitenspannung in Verbindung gebracht werden kann. Ferner ist noch eine geringe Verlangsamung der Schlagfolge wahrnehmbar.



Abb. 1.

*Zusammenfassend* kann man sagen, daß das Resultat der bisher geschilderten Untersuchungen darin besteht, daß Veränderungen der Stromkurven vorübergehend bei einem Hunde aufgetreten sind (Andeutung einer Spaltung der Ventrikelzacke), und vor allen Dingen bei der Ziege 4, die auch äußerlich das Bild des Myxödems bot.

Daß es bei Schafen möglich ist, Veränderungen des E.K.G. durch Schilddrüsenexstirpation zu bekommen, war inzwischen von amerikanischer Seite publiziert worden. *Burlage*[1]) schildert in einer Arbeit genau dieselben Veränderungen beim Schaf, wie sie von *Zondek* bei den Menschen angegeben sind. Auf Verabreichung von Schilddrüsensubstanz wurden die Schafelektrokardiogramme, genau wie beim Menschen, wieder normal. Leider hat er in der Arbeit keine Kurven veröffentlicht. Auch starker Wollausfall und Verminderung des Gewichtes der Schaf-

[1]) *St. R. Burlage*, The characteristic electrocardiogramm of the cretein sheep. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 425. Zit. nach Ronas Berichten **15**, 96. 1923.

schur wurde von amerikanischer Seite von *S. Simpson*[1]) genau studiert. Außerdem wird auch auf Hautveränderungen von den Autoren hingewiesen, die große Ähnlichkeit mit der beim Menschen haben. Bei meinen Versuchen war es nicht möglich, durch Schilddrüsenexstirpation derartige Veränderungen herbeizuführen.

Wie sind nun die Befunde in der Literatur und die von mir erhobenen tierexperimentellen Befunde zu deuten? Die zu Beginn meiner Arbeit erhobene Frage, ob die Ausfallserscheinungen im Elektrokardiogramm auf Störungen der Herztätigkeit selbst oder der Gewebsleitung beruhten, mußte zunächst bearbeitet werden. Zu diesem Zwecke stellte ich mir die Aufgabe, die mechanischen und elektrischen Phänomene des Herzens gleichzeitig zu verzeichnen.

Die Methode wurde von mir zunächst an Kaninchen ausgearbeitet. Die Operationstechnik habe ich vor kurzem publiziert[2]). Untersuchungen innerer Organe mit Hilfe von Fenstern sind seit längerer Zeit fest eingebürgerte biologische Arbeitsmethoden. Beim niederen Tier, wie z. B. beim Frosch, erübrigt es sich im allgemeinen, ein Fenster einzusetzen, da auch das Freilegen des Herzens keine wesentliche Störung im Kreislauf hervorruft. Durch das Fehlen des Zwerchfelles beim Frosch bestehen ganz andere physiologische Kreislaufverhältnisse als beim höherstehenden Säugetier. So demonstriert ja heute wohl jeder Physiologe einfach den Golzschen Klopfversuch am Frosch mit resezierter Brustwand. Bauchfensteruntersuchungen sind besonders am Kaninchen gemacht worden in bezug auf die Darmbewegung. Es gibt eine Unzahl von Arbeiten von pharmakologischer, physiologischer und klinischer Seite, wobei auch gleichzeitig Kurven geschrieben sind. Der ganze Geburtsmechanismus beim Kaninchen wurde von verschiedenen Forschern mit Hilfe eines Bauchfensters kinematographisch verzeichnet und analysiert. Auch die Bewegung der Tube des Kaninchens konnte an einem solchen Präparat von *v. Mikulicz-Radecki*[3]) und mir im November 1924 in einer Sitzung der gynäkologischen Gesellschaft in Leipzig gezeigt werden. Die am offenen Thorax beim Säugetier gemachten Beobachtungen zeigen durch den bei Freilegung des Herzens kaum zu vermeidenden Pneumothorax sicher starke Abweichungen vom Normalen; denn der Lungenkollaps ändert den Kreislauf erheblich, und man kann nicht mehr von physiologischen Verhältnissen sprechen. Die Herzfenstermethode wurde mit künstlicher Atmung am Kaninchen ausgearbeitet. Der Versuch, den Pneumo-

---

[1]) *S. Simpson*, The effect of the thyreodectomy on growth in the sheep and goat indicated by body-wight. Quart. journ. of exp. physiol. **14**. Zit. nach Ronas Berichten **27**, 174.

[2]) *W. Lueg*, Das Herzfenster. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **207**, 314.

[3]) Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, S. 2323 u. 1926, S. 1310.

thorax zum Schluß des operativen Eingriffes wieder abzusaugen, mißlang, da die normale Atmung nicht wieder in Gang kam. Das Einnähen eines Stückes Films mit fortlaufender Naht in die Brustwand stieß auf große Schwierigkeiten bei der Abdichtung.

Durch Verwendung des Überdruckverfahrens kam ich zum Ziele. Nach Resektion des entsprechenden Thoraxabschnittes verwandte ich als Fenster zunächst eine Konvexlinse mit Hartgummifassung von einem Durchmesser von 4 cm. Die Fassung hatte in der Peripherie eine Rinne, in die das Gewebe durch die Naht hineingepreßt wurde.

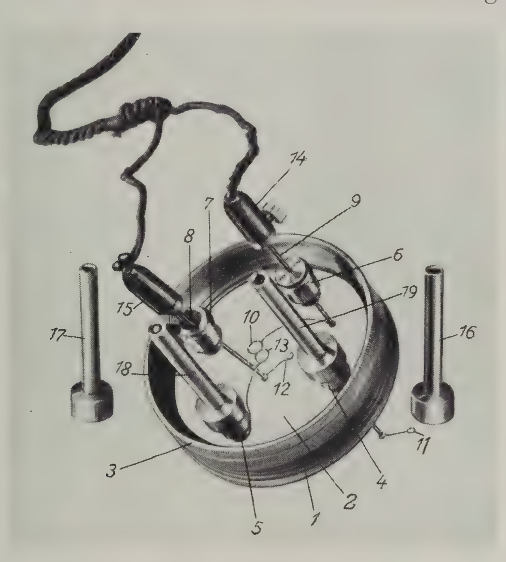



Abb. 2. Herzfenster.

Der Messingring 1 wird in die Haut des zu untersuchenden Tieres luftdicht eingebunden. Dieser Ring ist zur guten Dichtung mit Nuten versehen. Die Glasplatte 2 wird gut passend und leicht drehbar in 1 eingesetzt und durch 3 gehalten. In diese Glasplatte 2 werden die Elektrodeneinführungen 4, 5, 6, 7 eingekittet. In diesen Elektrodeneinführungen lassen sich die Elektroden verschieben und drehen. In der Figur sind nur 2 Elektroden, 8 und 9, sichtbar. Je 2 gegenüberliegende Elektroden sind einmal nur verschieb- und drehbar angeordnet, das andere Mal können 2 Elektroden auch noch geschwenkt werden, um möglichst jeden Punkt des Herzens abzutasten. Die Dichtung der schwenkbaren Elektroden ist durch eine Gummischeibe hergestellt, die 2 anderen Elektroden werden durch Stopfbuchse abgedichtet. An das vordere Teil der Elektroden ist ein dünner Platindraht mit Öse angelötet. Diese Platindrähte 10, 11, 12, 13 sind von verschiedener Länge; 14, 15 sind die Anschlußklemmen mit Ableitungsdraht nach dem Galvanometer. Um die Elektroden während des Einsetzens des Fensters zu schützen, werden die Schutzrohre 16, 17, 18, 19 auf die Einführungen 4, 5, 6, 7 geschraubt, die auch bei Liegenlassen des Fensters als Schutz im Stalle getragen werden. Eine Besprechung der mit dieser Methode erzielten Befunde muß ich mir für eine spätere Mitteilung vorbehalten, da die Untersuchungen noch zu keinem Abschluß gelangt sind.

Der Nachteil der Linse war die Unmöglichkeit der Projektion. Jetzt verwende ich eine plane runde Glasplatte, die einen mit einer Nute versehenen Metallrahmen hat. Durch die Platte selbst führen 4 Drähte, die ich durch eine besondere Anordnung von außen, ohne das Fenster

zu öffnen, verschieben kann. Das Mittelstück des Fensters besteht aus einem durchsichtigen Stöpsel. Setzt man die Lunge des Tieres unter Überdruck, so kann man ohne Gefahr für das Leben den Stopfen herausnehmen und am Herzen irgendwelche Manipulationen vornehmen. Nach Verschluß des Brustkorbes durch den Stopfen und nach Ausschaltung des Überdruckes kann man nach einer gewissen Zeit wieder wie am normalen Tier mit normaler Atmung und vor allem unter einigermaßen physiologischen Kreislaufbedingungen arbeiten. Störend ist das große Regenerationsvermögen bei den Kaninchen. Schon nach einigen Tagen bilden sich Verwachsungen, die man aber leicht durch Herausnehmen des Stopfens entfernen kann. (Ohne die Mitarbeit von Herrn *Mechau* von der Firma C. Zeiss wäre mir die Durchkonstruktion des Fensters unmöglich gewesen. Ich danke Herrn *Mechau* an dieser Stelle besonders.)

Bevor ich dazu überging, das wertvolle Material der großen Tiere mit Herzfenstern zu versehen, mußte ich die Frage der elektrokardiographischen Veränderungen vom theoretischen Standpunkt aus bearbeiten. Die oben erwähnten physikalischen Phänomene mußten sich auf dem Wege des Modellversuches reproduzieren lassen. Zwei Punkte waren es, die zunächst geklärt werden mußten.

a) Liegt es einfach an dem von *Tiemann* (s. S. 338) beschriebenen vermehrten Hautwiderstand, daß die oben erwähnten Phänomene auftreten können?

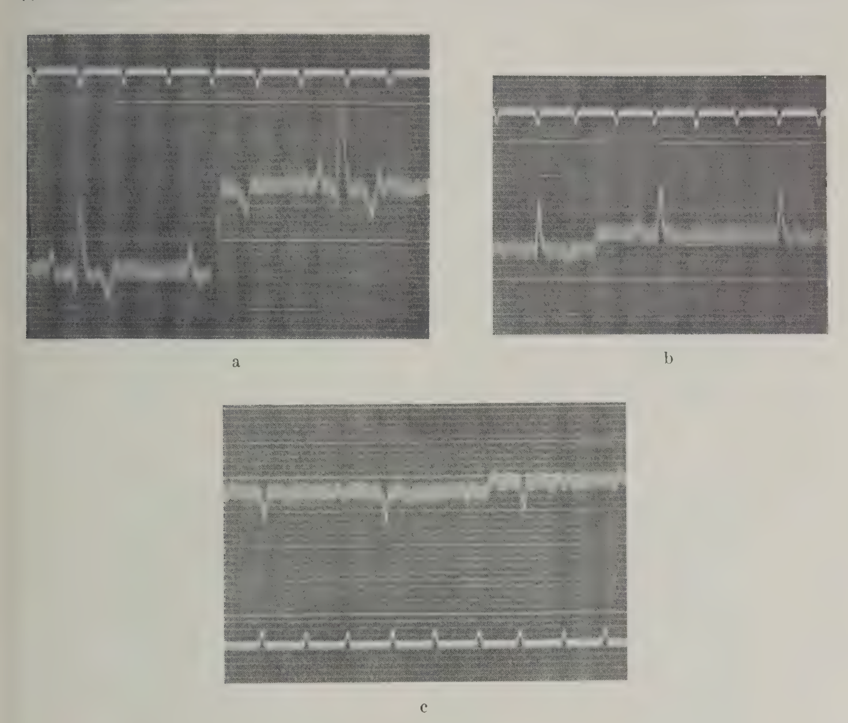
b) Liegt es an der Art der verwandten Galvanometersaite oder an der Spannung derselben?

Um auf Punkt a) zurückzukommen, so müßte man durch einfaches Einschalten eines entsprechenden Widerstandes zwischen Objekt und Saite die beschriebenen Kurvenveränderungen reproduzieren können. Es wurden also zunächst von normalen Menschen, normalen Tieren und von operierten Versuchstieren Serien von Elektrokardiogrammen gemacht, wobei ein Präzisionswiderstand von Siemens & Halske zwischen Objekt und Saite eingebaut wurde, der es ermöglichte, jeden Widerstand von 1—100 000 Ohm durch einen Griff einzuschalten. Der Kürze halber gebe ich nur einige Kurven wieder.

Bei sämtlichen Tieren und bei allen Serien wurde der gleiche Befund erhoben. Das Einschalten des Widerstandes erklärt die Phänomene nicht. Die ganze Kurve in ihren gesamten Abschnitten erscheint verkleinert. Von einem Verschwinden der Vorhof- und der Nachschwankung oder gar von einer Umkehr, d. h. Übergehen von positiven in negative Ausschläge der Galvanometersaite, kann keine Rede sein.

Gleichzeitig wurde dazu übergegangen, an normalen Tieren, an normalen Menschen und an meinen Versuchstieren Widerstandsmessungen zu machen. Das Einthovensche Saitengalvanometer ist

so gebaut, daß sich die Größe seiner Ausschläge proportional mit dem Widerstand ändert. Habe ich also bei der Aufnahme eines Elektro-




Kurve 3a, 3b, 3c.

Kurve 3a bis 3c zeigt E. K. G. eines Hundes in Ableitung 2 bei Einschaltung verschiedener Widerstände. Zeit $^1/_5$ Sek., Eichungstrom $^1/_{1000}$ Volt Spannung.

a) normal; b) bei Zwischenschaltung von 50000 Ohm; c) von 100000 Ohm. Die einzelnen Zacken zeigen nur eine Veränderung ihrer Amplitude.

kardiogramms bei der Eichung einen Ausschlag von 1 cm, so braucht man nur den Widerstand zwischen Objekt und Saite so zu vermehren, daß derselbe Eichungsstrom nur einen Ausschlag von einem halben Zentimeter ergibt, so ist der Widerstand des betreffenden Objektes gleich dem eingeschalteten Widerstand.

$$i_1 = \frac{E}{W_x + G} = \text{Strom durch den Körper.}$$

$$i_2 = \frac{E}{W_x + G + W} = \text{Strom durch Körper}$$

und zugeschalteten Widerstand.

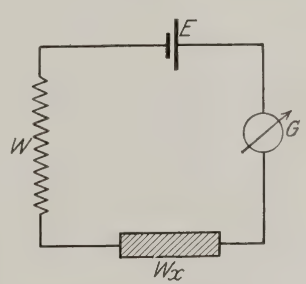



Abb. 3. Anordnung zur Messung des Gleichstromwiderstands des Körpers. $E$ = Stromquelle von 2 Volt Spannung. $W_x$ = Widerstand des Körpers. $G$ = Widerstand der Galvanometersaite. $W$ = Zugeschalteter Rheostatenwiderstand.

$W$ wird aus dem eben erwähnten Grunde so gewählt, daß $2\,i_2 = i_1$ ist. Also:

$$\frac{2\,E}{W_x + G + W} = \frac{E}{W_x + G} \text{ daraus folgt}$$

$$2\,EW_x + 2\,EG = EW_x + EG + EW \text{ oder } W_x = W - G,$$

d. h., daß unter der angeführten Bedingung der Körperwiderstand durch Subtraktion des Saitenwiderstandes vom vorgeschalteten Widerstand gegeben ist.

Auch diese Art der Analyse führte zu keinem positiven Resultat und mußte deswegen verlassen werden, denn der Körperwiderstand beim Myxödem zeigte nur eine unwesentliche Vergrößerung. Inzwischen wurde von *Nobel*, *Rosenblüth* und *Samet*[1]) eine Arbeit veröffentlicht, in der betont wird, daß die Erscheinungen beim kindlichen Myxödem in bezug auf das Elektrokardiogramm auf dem Hautwiderstand beruhe. Die Verfasser meinen, daß die bei gewöhnlicher Ableitung ausfallenden Zacken des Elektrokardiogramms bei Verwendung von Nadelelektroden doch darstellbar seien. Sie folgern aus ihren Ausführungen, daß der Hautwiderstand die Kurve ändere. Ein exakter Beweis wird nicht erbracht; ihr Befund wird weiter unten gedeutet werden.

Um zur Frage b) zu kommen, konnte ich bei Verwendung von Aluminium-, Platin-, Quarzsaiten, kurz, trotz Verwendung des verschiedensten Saitenmaterials keine Klärung der Myxödemstromkurven finden. Der Einfluß der Saitenspannung wurde auch in Serienuntersuchungen genau analysiert. Nachdem die vorher geschilderten Widerstandsbestimmungen mit Hilfe des Saitengalvanometers gemacht waren, wurde zunächst die Saite, z. B. bei beiliegender Kurve (s. Kurve 4a u. 4b), so entspannt, daß bei 50000 Ohm Widerstand ein Eichungsstrom von $^1/_{1000}$ Volt noch einen Ausschlag von 1 cm gab.

(Da nach den oben geschilderten Versuchen die Spannung der Saite hier ohne wesentlichen Einfluß ist, bestand kein Bedenken, durch Entspannung größere Ausschläge zu erzielen.)

Bei einer derartig entspannten schlaffen Saite erkennt man deutlich eine gewisse Trägheit bei der Eichung. Jedoch kommen auch die kleinen Zacken des E.K.G. klar zur Darstellung. Da auch heute noch immer viele Bindenelektoden speziell für klinische Zwecke Verwendung finden, so wiederholte ich die ganzen geschilderten Versuchsserien mit Bindenelektroden, ohne daß ich die Frage der Veränderung des Myxödemelektrokardiogramms klären konnte.

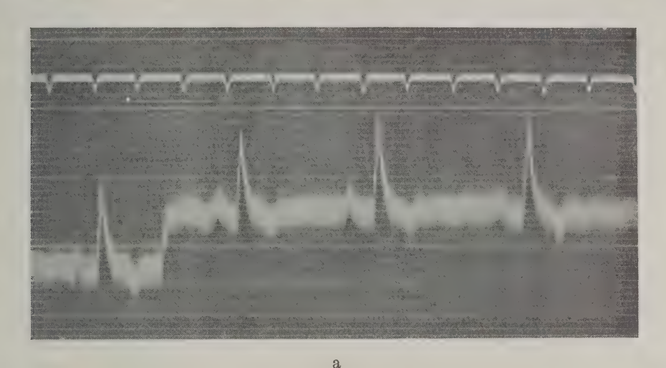
*Zusammenfassend* läßt sich über meine Untersuchungen bis hierher folgendes sagen.

1. Es war mir nicht möglich, nach Exstirpation der Schilddrüse bei Kaninchen, Hunden, Schafen und Ziegen ein E.K.G. zu finden, das dem bei Myxödemkranken beschriebenen ähnelte. Wenn auch

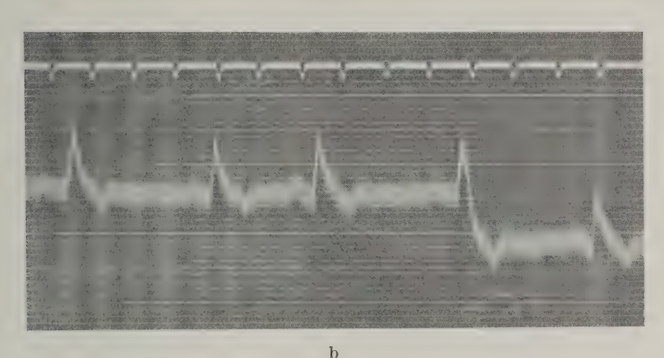
---

[1]) *E. Nobel*, *A. Rosenblüth* und *W. Samet*, Das Elektrokardiogramm des kindlichen Myxödems. Zeitschr. f. exp. Med. **43**, 332.

in 2 Fällen eine Veränderung an der R-Zacke (Andeutung von Spaltung, Positivwerden mit relativer Verminderung der Amplitude) und einmal auch eine Herabsetzung der Schlagfolge beobachtet werden konnte, so war doch niemals ein Verschwinden der P- oder T-Zacke festzustellen.



a



b

Kurve 4a und 4b.
Kurve 4a zeigt Einschaltung von 50000 Ohm Widerstand.
Kurve 4b zeigt Einschaltung von 100000 Ohm Widerstand. Eichung 1/1000 Volt etwa 1 cm Ausschlag.

2. Die Veränderungen am E.K.G. des Myxödemkranken (Wegfall der P- und T-Zacke, träger verlaufende R-Zacke) konnten experimentell auch nicht durch Zwischenschaltung eines Widerstandes, also gewissermaßen durch Vergrößerung des Körperwiderstandes dargestellt werden.

3. Auch Veränderungen am registrierenden Instrumente (Saiten von verschiedenem Material, Änderung der Saitenspannung) führten zu keinem positiven Resultat.

Nachdem ich also durch den bisherigen Verlauf der Untersuchungen keine Erklärungen der Erscheinungen gefunden hatte, entschloß ich mich, die Versuche in einer Richtung fortzusetzen, die vorgezeichnet war durch erst in den letzten Jahren angestellte Untersuchungen an der Haut und den Geweben des Körpers.

*Versuche über die Kapazität des Körpers und ihren Einfluß auf das E.K.G.*

Der menschliche und der tierische Körper verhält sich dem elektrischen Strome gegenüber anders als ein gewöhnlicher Rheostatenwiderstand. Ein Gleichstrom wird viel schlechter geleitet als ein Wechselstrom, und der Gleichstromwiderstand ist außerdem noch abhängig von der Höhe der angelegten Spannung, er ist klein, wenn diese groß ist und umgekehrt. Bei der Widerstandsmessung mit dem Telephon nach *Kohlrausch* ist das Minimum im Telephon so breit und verwaschen, daß man keine genauen Einstellungen machen kann. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der Gleichstromwiderstand unmittelbar nach dem Einschalten sehr klein ist (Anfangszacke). Alle diese Erscheinungen deuten darauf hin, daß der Körper wie eine Leidener Flasche Elektrizität aufspeichert, daß er Kapazität hat. Darauf fußend hat *Gildemeister*[1]) gezeigt, daß man bei Messungen nach *Kohlrausch* das Minimum absolut scharf machen kann, wenn man die Kapazität kompensiert, und zwar dadurch, daß man entweder in denselben Zweig der Wheatstoneschen Brücke eine variable Spule oder in den korrespondierenden einen Kondensator einschaltet. In der Physiologie wird noch darüber debattiert, ob die besagte Kapazität die eines gewöhnlichen Kondensators ist, oder ob man sich den Körper nicht besser als Polarisationszelle vorzustellen hat, wobei diejenigen Stellen, an denen durch Ionenanhäufung oder -verarmung die polarisatorischen Gegenkräfte entstehen, die Zellgrenzflächen wären. *Gildemeister*[2]) hat experimentell gezeigt, daß die Polarisationstheorie sich besser mit den Tatsachen vereinigen läßt; jedoch ist diese theoretische Frage (elektrostatische oder Polarisationskapazität?) hier von geringerer Bedeutung. Wichtig

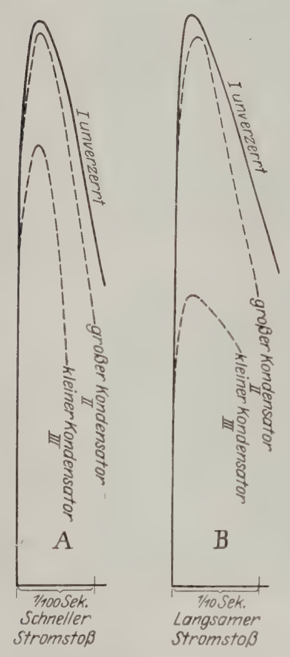


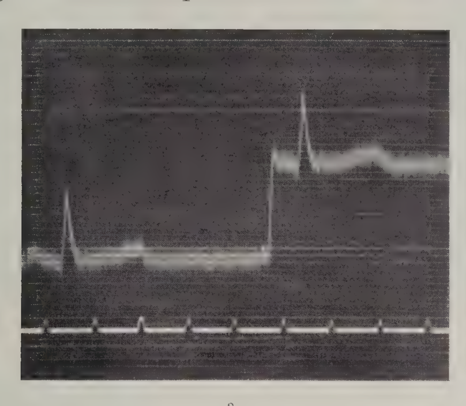

Abb. 4. Die Verzerrung eines schnellen (A) und langsamen (B) Stromstoßes durch Einschaltung eines Kondensators von großer und kleiner Kapazität in einem Sonderfall. Der unverzerrte Stromstoß ist in einem ununterbrochenen Linienzug gezeichnet, die verzerrten Stromstöße sind gestrichelt[2]).

[1]) *M. Gildemeister*, Über elektrischen Widerstand, Kapazität und Polarisation der Haut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 84. 1919. — Der menschliche Körper als Leiter der Elektrizität. Elektrotechnische Zeitschr. 1919, H. 38.

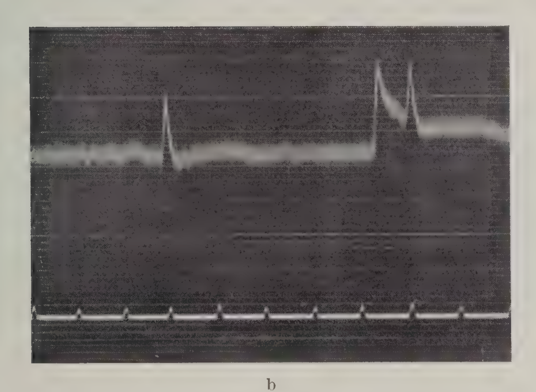
[2]) *M. Gildemeister*, Über die Polarisation von Elektroden, die zu elektrophysiologischen Zwecken gebraucht werden. Zeitschr. f. biol. Technik u. Meth. **3**, 28. 1912.

ist, daß der Körper, und besonders die Haut, unzweifelhaft eine sehr merkliche Kapazität hat.

Nun ist schon oben darauf hingewiesen worden, daß diese Kapazität einen Gleichstrom verzerrt, indem nämlich eine Anfangszacke entsteht. Die theoretische Betrachtung lehrt nun, daß jeder Strom, der den Körper durchsetzt, durch die Kapazität verändert werden muß. Abb. 4 s. S. 350 zeigt ein durchgerechnetes Beispiel, das für unseren Fall Interesse hat.



a



b

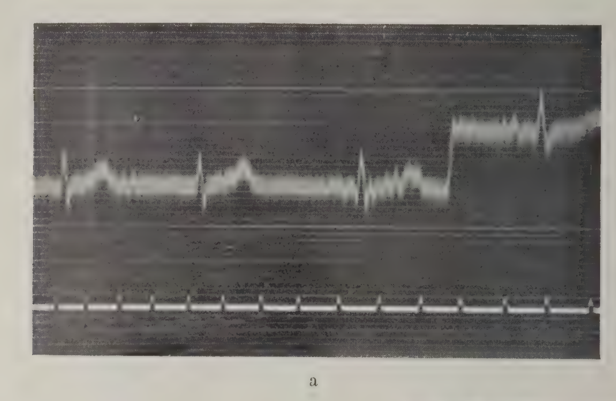
Kurve 5a und 5b.

a) Normales menschliches E.K.G. Eichung $^1/_{1000}$ Volt. b) Dasselbe nach Einschaltung einer Polarisationszelle. Man beachte die Abflachung der P- und T-Zacke.

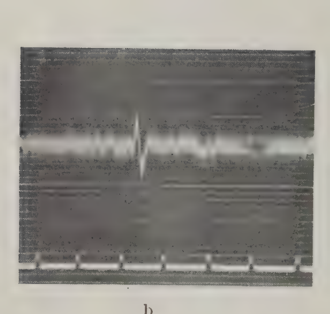
Man sieht, daß in dem gedachten Falle, der mit den Verhältnissen bei der Ableitung eines E.K.G. eine gewisse Ähnlichkeit hat, bei der Einschaltung eines *großen* Kondensators der langsame sowohl wie der schnelle Stromstoß annähernd unverändert bleibt. Wird aber ein *kleiner* Kondensator in Serie zu dem Modell geschaltet, so wird der langsame Stromstoß viel mehr verändert als der schnelle. Und das ist ja gerade das Typische des pathologischen Myxödem-E.K.G., daß

die verhältnismäßig langsamen P- und T-Zacken im Verhältnis zum Q.R.S.-Komplex geschädigt werden.

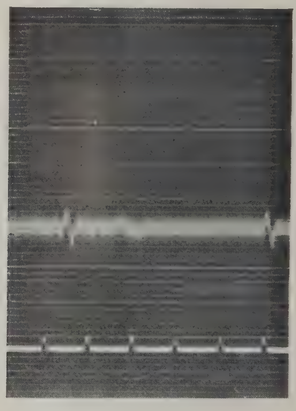
Es ergab sich nun die Frage, ob die bekannten Elektrokardiogrammänderungen beim Myxödem und die von mir im Tierexperiment gemachten Beobachtungen mit Hilfe dieser theoretischen Erörterungen zu erklären sind.



a



b



c

Kurve 6a, 6b und 6c.

a) Normales menschliches E.K.G. Eichung $^1/_{1000}$ Volt. b) Dasselbe mit Kondensator 0,7 $\mu$ F Veränderung wie bei 5 b, außerdem verhältnismäßig stärkere Ausbildung von S. c) Dasselbe mit 0,2 $\mu$ F.

Es mußte also zunächst durch Modellversuche gezeigt werden, daß man aus einem gewöhnlichen Elektrokardiogramm durch Einschaltung entsprechender Faktoren, d. h. durch die Nachahmung starker Hautpolarisation, das Myxödemelektrokardiogramm machen kann. Als erste Versuchsanordnung schaltete ich zwischen Objekt und Saite eine Polarisationszelle ein, bestehend aus einer Flasche mit Kochsalzlösung, in die zwei Platinelektroden von einigen Quadratmillimetern Oberfläche eintauchten. Siehe Kurve 5a u. 5b Seite 351.

Die Verflachung der Vorhof- und auch der Nachschwankung im Sinne der oben geschilderten theoretischen Überlegungen ist deutlich aus den Kurven ersichtlich. Schon *Zwicke*[1]) hat auf die Veränderungen hingewiesen, die das E.K.G. durch Einschaltung von Kondensatoren erleiden kann. Er ist nicht unter 24 Mikrofarad herabgegangen. Wir werden weiter unten sehen, daß die typischen Myxödemerscheinungen im E.K.G. erst bei viel kleineren Werten zu beobachten sind.

Nun ging ich dazu über, statt der Polarisationszelle einen abstufbaren Kondensator (Glimmer veränderlich von 0,001—1 $\mu$ F) in Serie zu der Versuchsperson einzuschalten.

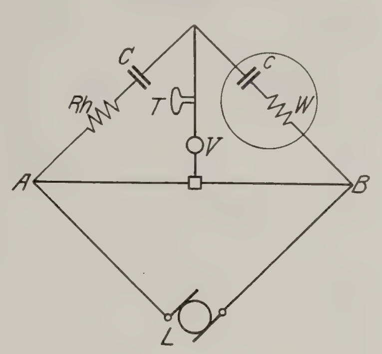



Abb. 5. Anordnung zur Messung der Hautkapazität. *AB* Meßdraht, *L* Wechselstromquelle (Telephonsummer), *T* Telephon, *V* Verstärker, *cW* der menschliche Körper mit dem Widerstande *W* und der Kapazität *c*, *Rh* Rheostat, *C* veränderlicher Glimmerkondensator, von 1 $\mu$ F Maximalwert.

Aus den Kurven 6a, 6b, 6c S. 352, die eine viel stärkere Beeinflussung der flachen Zacken als der spitzen zeigen, geht klar hervor, daß die beim Myxödem auftretenden Veränderungen offenbar auf Kondensatoreigenschaften der Haut bzw. der Gewebe beruhen können. Die von anderer Seite erhobenen Befunde, daß bei Verwendung von Nadelelektroden alle Zacken des Elektrokardiogramms zur Entwicklung kommen, ist also dadurch zu erklären, daß durch die Einstichelekdroten der Hautkondensator, wie wir ihn nennen wollen, umgangen ist.

Es war also nun gelungen, die Veränderungen des Myxödemelektrokardiogramms im Modellversuch nachzuahmen. Diese Erscheinungen beruhen also wahrscheinlich auf der Hautkapazität und sind nicht auf das Herz selbst zurückzuführen. Hinweisen möchte ich noch darauf, daß die Verkleinerung des Kondensators die R-Zacke mehr beeinflußt als S.

Eine weitere Frage war nun, was für eine Hautkapazität die von mir operierten Tiere hatten, und ob sich die erwartete Beziehung zwischen der Stärke der Elektrokardiogrammveränderung und der Größe des Hautkondensators zeigen würde.

Für die Kapazitätsbestimmung verwandte ich folgende Apparatur. Siehe Abb. 5.

Den akustischen Wechselstromerzeuger von *Gildemeister*[2]) zur Erzeugung des Brückenmeßstromes stellte ich im Nebenzimmer auf, um so durch den Summer nicht gestört zu werden. Es kam jetzt darauf

[1]) *Zwicke*, Zeitschr. f. Biol. **56**, 32. 1911.

[2]) *M. Gildemeister*, Der verbesserte akustische Wechselstromerzeuger. Elektrotechnische Zeitschr. 1920, H. 5.

an, den Vergleichskondensator $C$ und den Rheostaten $Rh$, während der Schieber des Meßdrahtes in der Mitte steht, so einzustellen, daß der Ton im Telephon verschwand. Dann hat man unmittelbar die Kapazität des Körpers und seinen Widerstand.

Um das Abhören des gesuchten Minimums zu erleichtern, wurde in die Apparatur vor das Telephon (s. Abb. 5) ein Zweiröhrenverstärkungsapparat eingebaut.

Mit dieser kurz geschilderten Methode wurde nun zunächst die Hautkapazität einer Reihe von Versuchspersonen, von normalen Tieren und von den schilddrüsenlosen operierten Tieren gemessen. Der Einfachheit halber gebe ich die Resultate in Tabellenform wieder. Vorher möchte ich noch bemerken, daß die größte Sorgfalt auf die unbedingte Gleichheit der Versuchsbedingungen verwandt wurde. So wurden für die Messungen stets dieselben unpolarisierbaren Elektroden benutzt, die Temperatur genau eingehalten und die Höhe des Eintauchens des Objektes berücksichtigt. Die Konzentration der Zinksulfatlösung in den unpolarisierbaren Elektroden war 9%.

Um die folgende Tabelle übersichtlicher zu machen, sind alle diejenigen Versuche weggelassen worden, bei denen die Eintauchtiefe variiert oder eine andere Elektrodenart (schmale Binden) verwendet wurde. Die letztgenannten Elektroden bewährten sich für meine Zwecke nicht, teilweise vielleicht deshalb, weil bei ihnen die Temperatur nicht genügend definiert ist.

Die Hände bzw. Beine wurden immer 13 cm tief eingetaucht.

Welche Folgerungen lassen sich nun aus der beigegebenen Tabelle ziehen?

Die Konstanz der Versuchsergebnisse ist als gut zu bezeichnen. Die Messungen wurden teilweise an verschiedenen Tagen ausgeführt und hierbei Vergleichswerte gefunden, die fast genau übereinstimmten. So ist z. B. bei Versuch 11 und 12 eine völlige Übereinstimmung an zwei verschiedenen Tagen zu ersehen. Die Einstellung des Minimums im Telephon ist absolut scharf zu bekommen, und Vergleichsbestimmungen durch einen zweiten und dritten Untersucher ergaben stets fast genau dieselben Werte.

Welcher Gegensatz findet sich nun bei den Tieren ohne Schilddrüse? Zunächst wollen wir die Ziege in Versuch 8 betrachten. Der Wert für den Kondensator ist 0,30 Mikrofarad. Einen weiteren Schluß können wir aus diesem Wert nicht ziehen. Außerdem zeigte ja das Tier auch im Elektrokardiogramm keine Änderungen. Bei Ziege 2 (Versuch 9) haben wir schon einen etwas niederen Wert, nämlich 0,23 $\mu$F. Aber auch bei diesem schon erheblich unter dem Normalziegenwert liegenden Kondensator war im Elektrokardiogramm keine wesentliche Veränderung vorhanden.

| Nr. | Objekt | Temperatur | Widerstand in Ohm | Kapazität in Mikrofarad | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Mensch B | 15,5 | 880 | 0,57 | |
| 2 | Mensch B | 40 | 870 | 0,94 | |
| 3 | Mensch R | 26 | 900 | 0,80 | |
| 4 | Mensch Ba | 23 | 1000 | 0,71 | |
| 5 | Mensch B | 23 | 1000 | 0,66 | |
| 6 | Ziege | 26 | 2130 | 0,575 | 6 Jahre altes norm. Tier |
| 7 | Ziege | 26 | 2700 | 0,300 | 7 Wochen alt. norm. Tier |
| 8 | Ziege 1 | 28 | 2300 | 0,30 | ohne Schilddrüse |
| 9 | Ziege 2 | 26 | 2600 | 0,23 | ,, ,, |
| 10 | Ziege 3 | 27 | 2400 | 0,34 | ,, ,, |
| 11 | Ziege 4 | 26 | 4700 | 0,10 | ,, ,, |
| 12 | Ziege 4 (anderer Tag) | 26 | 4700 | 0,10 | ,, ,, |
| 13 | Heidschnucke (weiblich) | 32 | 1900 | 0,304 | ,, ,, |
| 14 | Heidschnucke (weiblich) | 26 | 2000 | 0,290 | ,, ,, |
| 15 | Heidschnucke (männlich) | 25 | 2000 | 0,40 | ,, ,, |
| 16 | Hammel Fritz | 29 | 1600 | 0,70 | ,, ,, |
| 17 | Hammel Fritz | 27 | 1400 | 0,80 | ,, ,, |
| 18 | Hammel | 29 | 1600 | 1,10 | normales Tier |
| 19 | Hund Fox | 27 | 1700 | 0,30 | ,, ,, |
| 20 | Hund Fox | 26 | 1600 | 0,33 | ,, ,, |
| 21 | Hund Fox | 26 | 1800 | 0,34 | andere Ableitung |
| 22 | Hund Grete | 16 | 1800 | 0,30 | ohne Schilddrüse |
| 23 | Hund Prinz | 32 | 1900 | 0,13 | ,, ,, |

Die Ziege 3 in Versuch 10 zeigte gleichfalls annähernd denselben Wert. Auch bei diesem Tier waren die Erscheinungen des Myxödems nicht so ausgesprochen.

Betrachten wir nun die Werte bei der Ziege 4, so ist bei diesem mit allen äußeren Anzeichen des schweren Myxödems versehenen Tier ein Kondensatorwert zu beobachten, der mit aller Sicherheit als weit unter dem Normalwert liegend bezeichnet werden muß.

In beiden Versuchen an 2 verschiedenen Tagen haben wir nur einen Kondensatorwert von 0,10 $\mu$F. (Bekanntlich entspricht bei der hier verwendeten Schaltung, ebenso wie bei einer Polarisationszelle, einem kleinen Kondensator ein großer Einfluß auf den Stromverlauf und umgekehrt.) Bei einer Polarisationszelle spricht man von starker Polarisierbarkeit, wenn die Polarisationskapazität klein ist.

Nun kommen wir zu der Hauptfrage, ob nämlich die Kapazitätswerte bei den schilddrüsenlosen Tieren kleiner sind als bei normalen, und ob insbesondere die beiden Tiere, welche abnorme Elektrokardio-

gramme zeigten, nämlich die Ziege 4 und der Hund Prinz sich durch besonders kleine Kapazitäten auszeichneten. Wir sehen aus der Tabelle, daß die normalen Ziegenwerte in Versuch 7 bei 0,30 $\mu$ F liegen. Es handelt sich hier um ein 7 Wochen altes normales Tier.

Bei Versuch 6 haben wir ein ausgewachsenes Tier vor uns, das 6 Jahre alt war. Der Kondensatorwert liegt hier höher und wurde als 0,575 $\mu$ F bestimmt.

*Nun kann man sagen, daß bei der Ziege 4, die vorher angeführt ist, und bei der wir auch nach dem Elektrokardiogrammbefund eine Herabsetzung des Kondensators erwartet haben, dieses in sehr deutlicher Weise zum Ausdruck kommt.* Hingegen haben Nr. 1, 2 und 3 entsprechend ihren normalen Elektrokardiogrammen sonst normale Zahlenwerte.

Der normale Hammel (Versuch 18) hat 1,1 $\mu$ F. Die operierten Schafe (Versuch 13—17) 0,29—0,80 $\mu$ F. Bei den Hunden finden wir im Normalfall (Versuch 19, 20, 21) Zahlen von etwa 0,33, bei einem operierten Hund (Versuch 22) 0,30 $\mu$ F und schließlich bei dem Hund Prinz, dessen Elektrokardiogramm die oben geschilderten Störungen zeigte, den auffällig kleinen Wert von 0,13 $\mu$ F (Versuch 23).

Indem ich auf die Zusammenfassung des ersten Teiles (S. 348) hinweise, möchte ich aus der mitgeteilten Tabelle die Folgerung ziehen, daß die Entfernung der Schilddrüse immer dann die Kapazitätswerte der Haut mehr oder weniger herabsetzt, wenn es zu einem ausgesprochenen Myxödem kommt. Wenn diese Herabsetzung nur einen mäßigen Grad erreicht, so prägt sie sich im Elektrokardiogramm nicht aus. Erst wenn sie so stark ist, wie bei der Ziege 4 und dem Hunde Prinz, d. h. wenn bei Ableitung durch Eintauchelektroden Kapazitäten von unter 0,20 $\mu$ F erreicht werden, erleidet das Elektrokardiogramm merkliche Veränderungen.

Beim Menschen liegt der kritische Kapazitätswert höher, da schon bei 0,7 M.F die flachen Zacken des Elektrokardiogramms geschädigt sind.

Ich möchte nun den Schluß ziehen, daß die Veränderung des Elektrokardiogramms beim Myxödem seinen Grund darin hat, daß die Polarisierbarkeit des Körpers zunimmt[1]) und dadurch aus physikalisch-chemischen Gründen der abgeleitete Strom entstellt wird, und daß der von der Hautoberfläche abgeleitete Strom nicht mehr ein treues Abbild der Elektrizitätsschwankungen vom Herzen ist. Bei allen elektrokardiographischen Untersuchungen ist in Zukunft die Aufmerksamkeit auf etwaige Haut- bzw. Gewebsveränderungen zu richten.

[1]) Siehe S. 355.

(Aus der medizinischen Klinik in Basel. — Direktor: Prof. *R. Staehelin.*)

# Der Zeitverlauf der einzelnen Phasen des Elektrokardiogramms bei gesunden und herzkranken Individuen und seine diagnostische Verwertung.

Von

**Wulf Lassowsky,** Retowo (Litauen).

*(Eingegangen am 31. Juli 1926.)*

*Abkürzungen:*

*Abl.* = Ableitung; *D.* = Diastole; *EK.* = Elektrokardiogramm; *GZ.* = ganzer Herzzyklus; *M-W.* = mittlere Werte; *S.* = Systole.

Seit der Anwendung des Elektrokardiogramms als diagnostisches Hilfsmittel bei verschiedenen Herzkrankheiten wurde die Aufmerksamkeit der Forscher hauptsächlich auf die Form, Größe und Höhe der einzelnen Zacken gelenkt.

Über den Zeitverlauf der einzelnen Phasen des EK. und über ihre Verwendung bei der Diagnose der Herzfehler ist bis jetzt bedeutend weniger geschrieben worden.

*Roos* stellte Tabellen auf, welche sich auf Untersuchungen bei normalem Herzen, bei ruhiger Herztätigkeit und nach Bewegungen bezogen. Die Registrierung der Töne wurde mit der Gasflamme ausgeführt. *Roos* kommt zum Schluß, daß sowohl bei ruhiger Atmung, als auch bei Bewegung, der Herzzyklus kürzer oder länger wird auf Kosten der Diastole, während die Systole verhältnismäßig gleich bleibt.

*Kraus* und *Nicolai* berechneten die relative und absolute Systolendauer an 44 „herzgesunden" Individuen bei Pulsfrequenzen von 46—120 pro Minute; es zeigte sich, daß die Zahlen für die absolute Dauer der Systole, nach steigender Schlagfrequenz geordnet eine fallende Reihe, die Zahlen für die prozentische Systolendauer dabei eine steigende Reihe bilden. Nach *Kraus* und *Nikolai* wird bei Vergrößerung der Pulsfrequenz die Diastole mehr verkürzt als die Systole. Dies trifft sowohl beim Vergleich verschiedener Pulszahlen bei demselben Individuum zu, als auch beim Vergleich der Pulszahlen verschiedener Individuen. Die Zahlen für die absolute Dauer der Systole schwanken zwischen 0,353 und 0,216 Sek.; die Prozentzahlen zwischen 26,78 und 45,60.

*Weber* und *Wirth* führten verschiedene Messungen nach modifizierter Frankscher Methode bei gesunden und kranken Menschen aus.

Aus den Messungen bei Personen mit gesunden Zirkulationsorganen folgte, daß die Dauer der Systole bei verschiedenen Leuten zwischen 0,28—0,35 Sek. schwankte. Die großen Unterschiede in der Pulsfrequenz beruhten vorwiegend auf verschiedener Länge der Diastole. Immerhin nimmt mit steigender Pulsfrequenz auch die Systolendauer in der Regel etwas ab.

Bei ein und demselben Patienten ändert sich die Dauer der Systole in kurzen Zeitabschnitten (bis zu $^1/_2$ Stunde) so gut wie gar nicht. Die während einer solchen

Beobachtungsdauer fast bei allen Menschen festzustellenden leichten Pulsirregulitäten beruhen ebenfalls auf verschiedener Dauer der Diastole. Bei wiederholten Aufnahmen in Pausen von Tagen bis Monaten zeigte sich die Systolendauer bei manchen Menschen durchaus nicht als konstante Größe.

Bei Herzkranken fanden *Weber* und *Wirth*, daß die Unterschiede in der Systolendauer bei gesunden und kranken Herzen nicht sehr in die Augen fallend sind. Immerhin findet man bei Herzkranken auch bei guter Kompensation durchschnittlich etwas kürzere Systolendauer. Bei gestörter Kompensation dagegen werden niedrigere Werte beobachtet, als sie beim herzgesunden, nicht fiebernden Patienten vorkommen. Die kürzeste Systolendauer (bis 0,21 Sek.) fanden sie bei fiebernden Kranken.

*Walter v. Wyss* fand, daß erhebliche Schwankungen der Systolendauer unter krankhaften Verhältnissen vorkommen. So kann die Systole ganz bedeutend verkürzt werden, z. B. bei dem schnell schlagenden Herzen von Tuberkulösen, bei beschleunigtem Pulsschlag infolge von Krankheiten des Herzens bei Basedowkranken; ferner können Systole und Diastole derart verkürzt werden, daß die Systole relativ länger wird als die Diastole (Patient mit Lungenphthise), und daß erhebliche Verlängerungen der Systole bei langsamem Puls vorkommen, z. B. in einem Fall von ikterischer Bradykardie. Ebenso ergab sich eine Verlängerung der Systole bei Bradykardie, wenn das linke Herz gegen einen erhöhten Widerstand zu arbeiten hat (Nephritis, Aortenstenose), ferner eine Verlängerung der Systole bei schwerer Anämie infolge von Anilinvergiftung.

*Bazett* gibt eine Reihe von Tabellen bei normalen Männern und Frauen an. Die Messungen wurden mit dem EK. ausgeführt[1]) (s. Tab. 1 u. 2).

Tabelle 1. *Normale Männer* (*Bazett*).

| Zyklus | Systole | Diastole | QRS | S/D | S/Zyklus | QRS/Zyklus | QRS/S | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1,220 | 0,414 | 0,806 | 0,098 | 0,51 | 0,34 | 0,08 | 0,23 | 0,374 |
| 1,660 | 0,443 | 1,217 | 0,054 | 0,36 | 0,27 | 0,03 | 0,12 | 0,344 |
| 0,368 | 0,234 | 0,134 | 0,085 | 1,75 | 0,64 | 0,23 | 0,36 | 0,392 |
| 0,382 | 0,247 | 0,135 | 0,097 | 1,8 | 0,65 | 0,25 | 0,37 | 0,400 |

Tabelle 2. *Normale Frauen* (*Bazett*).

| Zyklus | Systole | Diastole | QRS | S/D | S/Zyklus | QRS/Zyklus | QRS/S | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0,368 | 0,234 | 0,134 | 0,085 | 1,75 | 0,64 | 0,23 | 0,36 | 0,386 |
| 0,690 | 0,339 | 0,351 | 0,061 | 0,94 | 0,49 | 0,09 | 0,18 | 0,408 |

*Bazett* versucht das Verhältnis zwischen Systole und Zyklus in eine Formel zu bringen. Nach *Bazett* ist die Systolenzeit eine Funktion des Herzzyklus. Die Formel lautet: $K = \frac{\text{Systole}}{\sqrt{\text{Zyklus}}}$. $K$ ist eine Konstante und hat den Wert von 0,37 für Männer und 0,4 für Frauen. Die darnach berechneten Zeiten stimmen bei Normalen ziemlich mit der wirklich gefundenen überein.

[1]) Wir entnehmen aus den Tabellen die extremsten Zahlen für Zyklus und Systole und sonst abweichende Fälle. Diastole, S/D, S/Zyklus, QRS/Zyklus, QRS/S sind von uns berechnet.

An der *Basler-Klinik* wurde eine Reihe von EK. gemessen, die sich auf normale, sowie auf pathologische Herzen beziehen.

Wir lassen zuerst die Resultate in Tabellenform folgen, dann die Besprechungen der Resultate.

*Fall 1.*

Ja., 45 Jahre, normaler Mann — normale Atmung.

*Tabelle 3.*

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,735 | 0,348 | 0,387 | 0,109 | 0,104 | 0,90 | 0,46 | 0,31 | 0,14 | 0,401 |
| II | 0,788 | 0,369 | 0,419 | 0,0962 | 0,087 | 0,88 | 0,47 | 0,26 | 0,12 | 0,416 |
| III | 0,760 | 0,263 | 0,520 | 0,0975 | — | 0,53 | 0,34 | 0,37 | 0,13 | 0,301 |
| M-W. | 0,761 | 0,327 | 0,442 | 0,1009 | 0,095 | 0,77 | 0,42 | 0,31 | 0,13 | 0,373 |

*Fall 2.*

Ma., 44 Jahre, normaler Mann — tiefe Atmung.

*Tabelle 4.*

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,638 | 0,320 | 0,318 | 0,0827 | 0,107 | 1,0 | 0,50 | 0,25 | 0,13 | 0,402 |
| Ib | 0,739 | 0,300 | 0,439 | 0,0848 | 0,113 | 0,68 | 0,47 | 0,28 | 0,12 | 0,344 |
| Ic | 0,777 | 0,342 | 0,435 | 0,0815 | 0,105 | 0,80 | 0,44 | 0,24 | 0,11 | 0,388 |
| Id | 0,845 | 0,316 | 0,529 | 0,0832 | 0,096 | 0,60 | 0,36 | 0,26 | 0,09 | 0,344 |
| IIa | 0,645 | 0,338 | 0,307 | 0,0755 | 0,122 | 1,1 | 0,52 | 0,22 | 0,12 | 0,420 |
| IIb | 0,810 | 0,354 | 0,456 | 0,0760 | 0,152 | 0,78 | 0,44 | 0,21 | 0,09 | 0,394 |
| IIc | 0,655 | 0,338 | 0,317 | 0,0836 | 0,149 | 1,1 | 0,52 | 0,25 | 0,13 | 0,418 |
| IIIa | 0,618 | 0,294 | 0,324 | 0,0512 | 0,154 | 0,75 | 0,47 | 0,18 | 0,08 | 0,374 |
| IIIb | 0,645 | 0,320 | 0,325 | 0,0957 | 0,144 | 0,98 | 0,47 | 0,32 | 0,15 | 0,398 |
| IIIc | 0,666 | 0,307 | 0,359 | 0,0750 | 0,140 | 0,86 | 0,45 | 0,24 | 0,11 | 0,380 |
| IIId | 0,774 | 0,358 | 0,416 | 0,0790 | 0,128 | 0,85 | 0,47 | 0,22 | 0,10 | 0,407 |
| IIIe | 0,634 | 0,314 | 0,320 | 0,1040 | 0,131 | 0,98 | 0,49 | 0,33 | 0,16 | 0,393 |
| M-W. | 0,700 | 0,325 | 0,379 | 0,0810 | 0,128 | 0,87 | 0,47 | 0,25 | 0,11 | 0,388 |

*Fall 3.*

Wi., 28 Jahre, normaler Mann — tiefe Atmung.

*Tabelle 5.*

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,438 | 0,312 | 0,126 | 0,0845 | — | 2,5 | 0,71 | 0,27 | 0,19 | 0,472 |
| Ib | 0,696 | 0,372 | 0,324 | 0,0977 | — | 1,2 | 0,54 | 0,24 | 0,14 | 0,446 |
| Ic | 0,630 | 0,335 | 0,295 | 0,1 | — | 1,1 | 0,53 | 0,30 | 0,16 | 0,424 |
| IIa | 0,755 | 0,321 | 0,434 | 0,09 | 0,170 | 0,74 | 0,44 | 0,28 | 0,12 | 0,370 |
| IIb | 0,658 | 0,322 | 0,326 | — | 0,136 | 1,0 | 0,50 | 0,27 | 0,13 | 0,409 |
| IIc | 0,882 | 0,367 | 0,515 | 0,0955 | 0,141 | 0,71 | 0,48 | 0,26 | 0,12 | 0,392 |
| IIIa | 0,575 | 0,334 | 0,241 | 0,0977 | 0,113 | 1,4 | 0,58 | 0,29 | 0,17 | 0,441 |
| IIIb | 0,592 | 0,326 | 0,266 | 0,1 | 0,125 | 1,2 | 0,55 | 0,31 | 0,17 | 0,424 |
| IIIc | 0,880 | 0,334 | 0,546 | 0,113 | 0,133 | 0,61 | 0,38 | 0,34 | 0,13 | 0,357 |
| M-W. | 0,678 | 0,336 | 0,341 | 0,0848 | 0,136 | 1,16 | 0,52 | 0,28 | 0,15 | 0,415 |

*Fall 4.*

Ha., 38 Jahre, normaler Mann — tiefe Atmung.

*Tabelle 6.*

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,728 | 0,380 | 0,348 | 0,0658 | 0,127 | 1,10 | 0,52 | 0,17 | 0,09 | 0,444 |
| Ib | 0,952 | 0,428 | 0,524 | 0,0642 | 0,166 | 0,82 | 0,45 | 0,16 | 0,07 | 0,441 |
| IIa | 0,822 | 0,380 | 0,442 | 0,0810 | 0,162 | 0,86 | 0,47 | 0,21 | 0,099 | 0,420 |
| IIb | 0,874 | 0,375 | 0,499 | 0,0723 | 0,169 | 0,75 | 0,43 | 0,19 | 0,087 | 0,402 |
| IIc | 0,742 | 0,356 | 0,386 | 0,0850 | 0,168 | 0,92 | 0,48 | 0,22 | 0,11 | 0,414 |
| IId | 0,914 | 0,362 | 0,552 | 0,0752 | 0,157 | 0,65 | 0,40 | 0,23 | 0,09 | 0,379 |
| IIIa | 0,925 | 0,338 | 0,587 | 0,0678 | 0,177 | 0,58 | 0,37 | 0,20 | 0,073 | 0,351 |
| IIIb | 0,930 | 0,354 | 0,576 | 0,0640 | 0,178 | 0,61 | 0,38 | 0,19 | 0,07 | 0,368 |
| M-W. | 0,873 | 0,372 | 0,489 | 0,0719 | 0,163 | 0,78 | 0,44 | 0,19 | 0,86 | 0,402 |

*Fall 5.*

Frau Ga., 72 Jahre. Aufenthalt in der Klinik: 31. X. 1923 bis 28. II. 1925.

*Anamnese*: Als Kind Masern, im späteren Lebensalter Migräne. 1900 Frauenspital: Starke klimakterische Blutungen. 1921/1922 asthmatische Anfälle, Schwindel. 1922/1923 Steigerung der Beschwerden. 31. X. 1923 bis 15. V. 1924. Erster Aufenthalt im Spital. Beim Austritt Besserung. Wiedereintritt 8. X. 1924.

*Jetzige Beschwerden*: Die gleichen wie früher.

*Diagnose*: Aortenstenose, Ödeme an den unteren Extremitäten.

*Tabelle 7.*

EK. 23. I. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,803 | 0,406 | 0,397 | 0,073 | 0,147 | 1,02 | 0,50 | 0,18 | 0,09 | 0,460 |
| II | 0,868 | 0,454 | 0,414 | 0,095 | 0,174 | 1,09 | 0,52 | 0,20 | 0,10 | 0,488 |
| III | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| M-W. | 0,835 | 0,430 | 0,405 | 0,084 | 0,160 | 1,05 | 0,51 | 0,19 | 0,95 | 0,474 |

*Tabelle 8.*

EK. 2. II. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| III | 0,787 | 0,388 | 0,399 | 0,087 | 0,113 | 0,97 | 0,49 | 0,22 | 0,11 | 0,438 |

*Tabelle 9.*

EK. 5. II. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | *unscharfe Kurve* | | | | | | | | | |
| II | 1,08 | 0,424 | 0,556 | 0,061 | 0,159 | 0,76 | 0,39 | 0,14 | 0,05 | 0,407 |
| III | 0,975 | 0,423 | 0,552 | 0,060 | 0,176 | 0,78 | 0,43 | 0,14 | 0,06 | 0,431 |
| M-W. | 1,027 | 0,423 | 0,554 | 0,060 | 0,167 | 0,77 | 0,41 | 0,14 | 0,05 | 0,419 |

Tabelle 10. (*Verschlechterung des Zustandes des Herzens.*)
EK. 21. II. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,894 | 0,440 | 0,454 | 0,111 | 0,170 | 0,97 | 0,49 | 0,25 | 0,12 | 0,465 |
| II | 1,09 | 0,560 | 0,530 | 0,149 | 0,140 | 1,06 | 0,51 | 0,26 | 0,13 | 0,535 |
| III | 1,19 | 0,447 | 0,743 | 0,096 | 0,131 | 0,60 | 0,37 | 0,21 | 0,08 | 0,408 |
| M-W. | 1,058 | 0,482 | 0,576 | 0,119 | 0,147 | 0,87 | 0,46 | 0,24 | 0,11 | 0,469 |

*Bemerkung*: Abl. II ist nach einer Extrasystole; Abl. III vor einer Extrasystole.

*Tabelle 11.*
EK. 7. V. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,688 | 0,356 | 0,322 | 0,124 | 0,179 | 1,06 | 0,52 | 0,35 | 0,18 | 0,430 |
| II | 0,692 | 0,352 | 0,340 | 0,121 | 0,231 | 1,03 | 0,55 | 0,35 | 0,18 | 0,444 |
| III | 0,670 | 0,346 | 0,324 | 0,110 | 0,238 | 1,06 | 0,52 | 0,32 | 0,15 | 0,424 |
| M-W. | 0,683 | 0,351 | 0,329 | 0,118 | 0,216 | 1,05 | 0,53 | 0,34 | 0,17 | 0,433 |

*Tabelle 12.*
EK. 14. V. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,623 | 0,302 | 0,321 | 0,087 | 0,166 | 0 ,94 | 0,48 | 0,29 | 0,14 | 0,384 |
| II | 0,649 | 0,328 | 0,321 | 0,109 | 0,216 | 1,02 | 0,50 | 0,33 | 0,16 | 0,408 |
| III | 0,635 | 0,343 | 0,292 | 0,108 | 0,216 | 1,17 | 0,54 | 0,31 | 0,17 | 0,430 |
| M-W. | 0,636 | 0,324 | 0,311 | 0,101 | 0,199 | 1,04 | 0,51 | 0,31 | 0,16 | 0,407 |

Tabelle 13. (*Verschlechterung des Zustandes des Herzens.*)
EK. 27. XII. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,725 | 0,377 | 0,348 | 0,145 | 0,174 | 1,08 | 0,52 | 0,38 | 0,20 | 0,444 |
| II | 0,715 | 0,361 | 0,354 | 0,117 | 0,220 | 1,02 | 0,51 | 0,32 | 0,16 | 0,424 |
| III | 0,692 | 0,365 | 0,327 | 0,135 | 0,201 | 1,11 | 0,53 | 0,37 | 0,20 | 0,436 |
| M-W. | 0,711 | 0,368 | 0,343 | 0,132 | 0,198 | 1,07 | 0,52 | 0,36 | 0,19 | 0,435 |

*Tabelle 14.*
EK. 31. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,703 | 0,315 | 0,388 | 0,104 | 0,149 | 0,81 | 0,45 | 0,33 | 0,15 | 0,376 |
| II | 0,771 | 0,349 | 0,422 | 0,101 | 0,214 | 0,83 | 0,45 | 0,29 | 0,13 | 0,399 |
| III | 0,765 | 0,349 | 0,416 | 0,131 | 0,220 | 0,84 | 0,46 | 0,38 | 0,17 | 0,399 |
| M-W. | 0,746 | 0,338 | 0,409 | 0,112 | 0,194 | 0,83 | 0,45 | 0,33 | 0,15 | 0,391 |

*Tabelle 15.*

EK. 20. II. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,844 | 0,315 | 0,429 | 0,0958 | — | 0,74 | 0,32 | 0,30 | 0,11 | 0,344 |
| II | 0,864 | 0,321 | 0,543 | 0,1020 | 0,232 | 0,59 | 0,37 | 0,32 | 0,12 | 0,346 |
| III | 0,906 | 0,347 | 0,559 | 0,1260 | 0,147 | 0,62 | 0,38 | 0,37 | 0,14 | 0,366 |
| M-W. | 0,871 | 0,328 | 0,510 | 0,1076 | 0,189 | 0,65 | 0,36 | 0,33 | 0,12 | 0,352 |

*Tabelle 16.*

EK. 24. II. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,739 | 0,299 | 0,440 | 0,0933 | 0,212 | 0,68 | 0,40 | 0,31 | 0,13 | 0,347 |
| II | 0,752 | 0,336 | 0,416 | 0,1070 | 0,224 | 0,81 | 0,45 | 0,32 | 0,14 | 0,388 |
| III | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| M-W. | 0,745 | 0,317 | 0,428 | 0,1001 | 0,218 | 0,74 | 0,42 | 0,31 | 0,14 | 0,368 |

*Tabelle 17.*

EK. 28. II. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,860 | 0,333 | 0,527 | 0,0805 | 0,139 | 0,63 | 0,39 | 0,24 | 0,09 | 0,359 |
| II | 0,835 | 0,327 | 0,508 | 0,0796 | 0,229 | 0,64 | 0,38 | 0,25 | 0,09 | 0,358 |
| III | 0,830 | 0,310 | 0,520 | 0,0885 | 0,240 | 0,60 | 0,37 | 0,28 | 0,11 | 0,341 |
| M-W. | 0,842 | 0,323 | 0,518 | 0,0829 | 0,203 | 0,62 | 0,38 | 0,26 | 0,10 | 0,353 |

*Fall 6.*

Mann Au., 52 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 9. VII. bis 17. IX. 1924, †.

*Anamnese*: 1917 Gelenkrheumatismus, Herzfehler. 1922 Aufenthalt in der Klinik. Diagnose: Tabes dors., Mesaortitis luetica (Aorteninsuffizienz). Besserung.

*Jetzige Beschwerden*: Anfälle von Engigkeit und Atemnot, Gürtelgefühl.

*Diagnose*: Mesaortitis luetica, starke Aorteninsuffizienz und Stenose. Hochgradige Hypertrophie und Dilatation des ganzen Herzens. Degeneration des Myokards, Ödeme an den unteren Extremitäten, Tabes.

*Exitus letalis* †: 17. IX. 1924.

*Tabelle 18.*

EK. 18. VII. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,665 | 0,267 | 0,398 | 0,0641 | 0,112 | 0,67 | 0,40 | 0,24 | 0,09 | 0,328 |
| II | 0,702 | 0,335 | 0,367 | 0,1050 | 0,190 | 0,91 | 0,47 | 0,31 | 0,14 | 0,400 |
| III | 0,633 | 0,327 | 0,306 | 0,1040 | 0,120 | 1,06 | 0,51 | 0,31 | 0,16 | 0,412 |
| M-W. | 0,666 | 0,343 | 0,357 | 0,0910 | 0,140 | 0,88 | 0,46 | 0,29 | 0,13 | 0,380 |

*Tabelle 19.*

EK. 3. IX. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,748 | 0,302 | 0,446 | 0,0940 | 0,186 | 0,67 | 0,40 | 0,31 | 0,12 | 0,351 |
| II | 0,764 | 0,316 | 0,448 | 0,0989 | 0,189 | 0,70 | 0,41 | 0,31 | 0,12 | 0,362 |
| III | 0,753 | 0,334 | 0,449 | 0,1040 | 0,125 | 0,79 | 0,44 | 0,31 | 0,13 | 0,386 |
| M-W. | 0,755 | 0,317 | 0,437 | 0,0989 | 0,166 | 0,72 | 0,42 | 0,31 | 0,12 | 0,366 |

*Fall 7.*

Mann Frndl., 63 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 3. XI. bis 4. XII. 1924.

*Anamnese*: 1880 Gelenkrheumatismus. 1889 Masern. 24. III. 1922 Spitalaufenthalt wegen Monoarthritis rheumatica. Diagnose: Vitium cordis (Mitralins).

*Jetzige Beschwerden*: Starke Atemnot, Schmerz auf der Brust, Schwindelanfälle.

*Diagnose*: Mitralinsuffizienz.

*Tabelle 20.*

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 1,030 | 0,355 | 0,675 | 0,092 | 0,179 | 0,52 | 0,34 | 0,26 | 0,08 | 0,355 |
| II | 1,002 | 0,365 | 0,637 | 0,078 | 0,167 | 0,57 | 0,36 | 0,21 | 0,08 | 0,365 |
| III | 1,005 | 0,376 | 0,629 | 0,065 | 0,176 | 0,59 | 0,37 | 0,17 | 0,06 | 0,376 |
| M-W. | 1,012 | 0,362 | 0,647 | 0,078 | 0,174 | 0,56 | 0,36 | 0,21 | 0,07 | 0,365 |

*Fall 8.*

Frl. Hei., 18 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 18. VI. bis 2. VIII. 1924.

*Anamnese*: Als Kind Angina, 2 mal Grippe. Hirnerschütterung.

*Jetzige Beschwerden*: Schmerzen in den Beinen und der Magengegend. Fieber 38—39°. Angstgefühl.

*Diagnose*: Akuter Gelenkrheumatismus, Endoperikarditis, Imbezillität.

*Tabelle 21.*

EK. 7. V. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,715 | 0,317 | 0,398 | 0,053 | 0,114 | 0,79 | 0,44 | 0,16 | 0,07 | 0,377 |
| II | 0,812 | 0,317 | 0,495 | 0,100 | 0,132 | 0,64 | 0,39 | 0,32 | 0,12 | 0,353 |
| III | 0,574 | 0,318 | 0,256 | 0,119 | 0,121 | 1,24 | 0,49 | 0,37 | 0,20 | 0,421 |
| M-W. | 0,700 | 0,317 | 0,383 | 0,091 | 0,122 | 0,89 | 0,44 | 0,28 | 0,13 | 0,384 |

*Fall 9.*

Frau He., 69 Jahre; Aufenthalt in der Klinik 14. VI. bis 29. X. 1924.

*Anamnese*: 1889 Entzündung im rechten Kniegelenk; 1909 Spondylitis. Seit vielen Jahren Atemnot, Herzklopfen, Thrombophlebitis.

*Jetzige Beschwerden*: Schmerzen in der rechten Hüfte; dieselbe geschwollen.

*Diagnose*: Degeneratio cordis, Mitralinsuffizienz. Chronische Arthritis, Thrombophlebitis, Cyanose.

*Tabelle 22.*

EK. 1. VII. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,705 | 0,263 | 0,442 | 0,066 | 0,210 | 0,59 | 0,37 | 0,25 | 0,09 | 0,312 |
| II | 0,710 | 0,243 | 0,467 | 0,076 | 0,224 | 0,52 | 0,34 | 0,31 | 0,10 | 0,289 |
| III | 0,688 | 0,258 | 0,430 | 0,068 | 0,234 | 0,60 | 0,37 | 0,26 | 0,10 | 0,311 |
| M-W. | 0,701 | 0,255 | 0,446 | 0,07 | 0,223 | 0,57 | 0,36 | 0,27 | 0,10 | 0,304 |

*Fall 10.*

Frau Eich., 65 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 11. VI. bis 22. VII. 1924.

*Anamnese*: Seit vielen Jahren Lungenkatarrh; 1920 Influenza, seitdem Atemnot.

*Jetzige Beschwerden*: Husten, Atemnot, Herzklopfen.

*Diagnose*: Mitralinsuffizienz, Myodegeneratio cordis, Bronchopneumonie.

*Tabelle 23.*

EK. 4. VII. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,720 | 0,325 | 0,395 | 0,075 | 0,130 | 0,82 | 0,45 | 0,23 | 0,10 | 0,386 |
| II | 0,703 | 0,333 | 0,370 | 0,073 | 0,174 | 0,90 | 0,47 | 0,22 | 0,10 | 0,396 |
| III | 0,705 | 0,327 | 0,378 | 0,078 | 0,151 | 0,87 | 0,46 | 0,23 | 0,11 | 0,399 |
| M-W. | 7,090 | 0,328 | 0,381 | 0,075 | 0,152 | 0,86 | 0,46 | 0,23 | 0,10 | 0,394 |

*Fall 11.*

Frau Jo., 22 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 4. VI. bis 16. VII. 1924.

*Anamnese*: 1919 Grippe mit Pneumonie, 5 Wochen später Nephritis.

*Jetzige Beschwerden*: Geschwollene Augenlider und Knöchel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schmerzen in der Lendengegend.

*Diagnose*: Chronische Nephritis, Retinitis albuminurica, Symptome von Urämie, Ödeme der Extremitäten. Blutdruck 195 mm Hg.

*Tabelle 24.*

EK. 4. VII. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,500 | 0,342 | 0,158 | 0,105 | 0,099 | 2,13 | 0,68 | 0,31 | 0,21 | 0,480 |
| II | 0,484 | 0,313 | 0,171 | 0,119 | 0,126 | 1,83 | 0,64 | 0,38 | 0,24 | 0,451 |
| III | 0,521 | 0,336 | 0,164 | 0,090 | 0,109 | 2,05 | 0,67 | 0,27 | 0,17 | 0,464 |
| M-W. | 0,502 | 0,330 | 0,164 | 0,105 | 0,111 | 2,0 | 0,66 | 0,32 | 0,21 | 0,465 |

*Fall 12.*

Frau Je., 55 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 28. IV. bis 14. V. 1924.

*Anamnese*: Masern, Pertussis. 1885 Polyarthritis; 1888 Typhus abd., 4 mal Influenza; 1920 Pleuritis; 1922 Radiusfraktur; 1923 Patellarfraktur.

*Jetzige Beschwerden*: Herzklopfen, Atemnot, Müdigkeit.

*Diagnose*: Myodegeneratio cordis, Stauungsbronchitis, Adipositas.

*Tabelle 25.*

EK. 7. V. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,968 | 0,406 | 0,562 | 0,105 | 0,163 | 0,72 | 0,42 | 0,26 | 0,10 | 0,420 |
| II | 0,962 | 0,406 | 0,556 | 0,102 | 0,176 | 0,73 | 0,42 | 0,25 | 0,10 | 0,421 |
| III | 0,965 | 0,453 | 0,512 | 0,125 | 0,184 | 0,89 | 0,45 | 0,25 | 0,13 | 0,463 |
| M-W. | 0,965 | 0,422 | 0,543 | 0,111 | 0,174 | 0,78 | 0,43 | 0,25 | 0,11 | 0,435 |

*Fall 13.*

Mann Bi., 47 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 23. V. bis 2. VI. 1924.

*Anamnese*: 8. X. 1923 Blutung durch Hufschlag in die Bauchgegend. 4 Monate Spitalsaufenthalt, Herzfehler festgestellt.

*Jetzige Beschwerden*: Atemnot, Schmerzen auf der Brust.

*Diagnose*: Mitralinsuffizienz und Stenose (?). Kompensierter Herzfehler.

*Tabelle 26.*

EK. 14. V. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,845 | 0,381 | 0,464 | 0,084 | 0,182 | 0,82 | 0,45 | 0,22 | 0,09 | 0,412 |
| II | 0,750 | 0,336 | 0,414 | 0,078 | 0,188 | 0,81 | 0,45 | 0,23 | 0,10 | 0,389 |
| III | 0,898 | 0,356 | 0,542 | 0,085 | 0,191 | 0,66 | 0,40 | 0,23 | 0,09 | 0,375 |
| M-W. | 0,831 | 0,358 | 0,473 | 0,082 | 0,187 | 0,76 | 0,43 | 0,23 | 0,09 | 0,392 |

*Fall 14.*

Mann Jen., 68 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 24. IV. bis 19. V. 1924.

*Anamnese*: Seit 1914 Lungenkatarrh, Asthmaanfälle; seit 1922 Atembeschwerden. Erster Aufenthalt in der Klinik 1920: 27. XI bis 24. XII. Diagnose damals: Croupöse Pneumonie.

*Jetzige Beschwerden*: Husten, Atemnotanfälle.

*Diagnose*: Aortenstenose, Extrasystolen, Stauungsbronchitis, geringe Hypertonie, Cyanose.

*Exitus letalis*, 19. V. 1924.

*Tabelle 27.*

EK. 14. V. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 1,096 | 0,450 | 0,646 | 0,189 | 0,135 | 0,70 | 0,41 | 0,42 | 0,17 | 0,450 |
| II | 1,011 | 0,425 | 0,586 | 0,193 | 0,146 | 0,72 | 0,42 | 0,45 | 0,19 | 0,425 |
| III | 1,005 | 0,444 | 0,561 | 0,167 | 0,195 | 0,80 | 0,44 | 0,40 | 0,16 | 0,444 |
| M-W. | 1,037 | 0,439 | 0,598 | 0,183 | 0,159 | 0,74 | 0,42 | 0,42 | 0,17 | 0,439 |

*Fall 15.*

Frau Gy., 69 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 2. XII. 1924 bis 9. III. 1925.

*Anamnese*: 1862 Masern; 1921 Spitalsaufenthalt: 14. VII. bis 29. IX. Diagnose: Ischias dextra, Adipositas.

*Jetzige Beschwerden*: Atemnot, Schmerzen im rechten Bein und Lebergegend.
*Diagnose*: Fettherz, chronische Bronchitis, Stauungsleber, starke Cyanose, Ödeme an der rechten Tibia.

*Tabelle 28.*

EK. 10. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,557 | 0,304 | 0,253 | 0,0815 | 0,143 | 1,2 | 0,54 | 0,27 | 0,15 | 0,408 |
| II | 0,558 | 0,324 | 0,234 | 0,0885 | 0,171 | 1,4 | 0,58 | 0,27 | 0,16 | 0,433 |
| III | 0,544 | 0,296 | 0,248 | 0,1040 | 0,121 | 1,2 | 0,54 | 0,35 | 0,19 | 0,401 |
| M-W. | 0,553 | 0,308 | 0,245 | 0,0913 | 0,145 | 1,3 | 0,55 | 0,29 | 0,17 | 0,414 |

*Fall 16.*

Frau Arb., 66 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 15. XII. 1924 bis 21. III. 1925.
*Anamnese*: Als Kind Diphtherie. 30. XI. bis 29. XII. 1917 Spitalaufenthalt. Diagnose: Asthma bronchiale. 1921 Schlaganfall.
*Jetzige Beschwerden*: Engigkeit, Atemnot, Harndrang, Brennen beim Urinlösen.
*Diagnose*: Coronarsklerose, Asthma bronchiale, Degeneration cordis, Dekompensation.

*Tabelle 29.*

EK. 10. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,564 | 0,278 | 0,286 | 0,102 | 0,0764 | 0,960 | 0,49 | 0,37 | 0,18 | 0,369 |
| II | 0,597 | 0,298 | 0,299 | 0,0728 | 0,1140 | 0,995 | 0,50 | 0,24 | 0,12 | 0,386 |
| III | 0,560 | 0,298 | 0,262 | 0,0725 | 0,1300 | 1,100 | 0,53 | 0,24 | 0,13 | 0,398 |
| M-W. | 0,574 | 0,291 | 0,282 | 0,0824 | 0,1068 | 1,018 | 0,51 | 0,32 | 0,14 | 0,384 |

*Fall 17.*

Mann Sa., 54 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 23. IX. 1924 — 21. III. 1925.
*Anamnese*: 16. IV. 1923 — 18. VI. 1923 erster Spitalaufenthalt wegen Atemnot und Beklemmung auf der Brust. 18. III. 1924 — 11. VI. 1924 zweiter Spitalaufenthalt mit denselben Beschwerden.
*Jetzige Beschwerden*: Verschlimmerung der Atemnot, starke Anfälle bei der Arbeit, Schwindelgefühl, Herzklopfen.
*Diagnose*: Angina pectoris, Asthma cardiale.

*Tabelle 30.*

EK. 10. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,692 | 0,296 | 0,396 | 0,0855 | 0,164 | 0,75 | 0,52 | 0,29 | 0,12 | 0,356 |
| II | 0,714 | 0,317 | 0,397 | 0,1060 | 0,167 | 0,80 | 0,45 | 0,29 | 0,15 | 0,376 |
| III | 0,795 | 0,311 | 0,484 | 0,1150 | 0,161 | 0,64 | 0,39 | 0,37 | 0,14 | 0,348 |
| M-W. | 0,734 | 0,308 | 0,426 | 0,1022 | 0,164 | 0,73 | 0,45 | 0,32 | 0,14 | 0,360 |

*Tabelle 31.*

EK. 31. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,933 | 0,331 | 0,602 | 0,103 | — | 0,55 | 0,36 | 0,31 | 0,11 | 0,344 |
| II | 0,915 | 0,361 | 0,554 | 0,124 | 0,248 | 0,65 | 0,40 | 0,34 | 0,14 | 0,379 |
| III | — | — | — | 0,133 | — | — | — | — | — | — |
| M-W | 0,924 | 0,346 | 0,578 | 0,120 | 0,248 | 0,60 | 0,38 | 0,33 | 0,12 | 0,361 |

*Fall 18.*

Mann Wei., 57 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 8. XI. 1924 bis 11. II. 1925.

*Anamnese*: Keine früheren Krankheiten.

*Jetzige Beschwerden*: Starke Schwindelanfälle.

*Diagnose*: Apoplexie, arteriosklerotische Schrumpfniere, Hypertonie, Mitralinsuffizienz, Cyanose, Stauungsbronchitis, Stauungsleber.

*Tabelle 32.*

EK. 10. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,497 | 0,252 | 0,245 | 0,0766 | 0,128 | 1,0 | 0,50 | 0,30 | 0,15 | 0,383 |
| II | 0,582 | 0,338 | 0,244 | 0,1020 | 0,164 | 1,4 | 0,57 | 0,30 | 0,17 | 0,448 |
| III | 0,524 | 0,315 | 0,209 | 0,0985 | 0,158 | 1,5 | 0,59 | 0,31 | 0,19 | 0,436 |
| M-W. | 0,534 | 0,302 | 0,231 | 0,0924 | 0,150 | 1,3 | 0,55 | 0,30 | 0,17 | 0,422 |

*Fall 19.*

Mann Die., 44 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 11. XII. bis 31. XII. 1924,

*Anamnese*: 1911 Rheumatismus im linken Kniegelenk. April 1924 Atemnot. Engigkeit auf der Brust, Kopfweh.

*Jetzige Beschwerden*: Atemnot, Husten, Abmagerung, allgemeine Schwäche und Müdigkeit.

*Diagnose*: Endokarditis (Mitralstenose), Bronchopneumonie, Tbc. ( ?), Pleuritis, Aorteninsuffizienz ( ?).

*Tabelle 33.*

EK. 27. XII. 1924.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,392 | 0,233 | 0,159 | 0,0878 | 0,075 | 0,15 | 0,60 | 0,36 | 0,22 | 0,378 |
| II | 0,436 | 0,240 | 0,196 | 0,0674 | 0,137 | 0,12 | 0,55 | 0,28 | 0,15 | 0,363 |
| III | 0,450 | 0,240 | 0,210 | 0,0730 | 0,123 | 0,12 | 0,53 | 0,30 | 0,16 | 0,367 |
| M-W. | 0,426 | 0,238 | 0,188 | 0,0761 | 0,112 | 0,13 | 0,56 | 0,31 | 0,18 | 0,369 |

*Fall 20.*

Mann Wi., 85 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 12. I. bis 20. II. 1925.

*Anamnese*: 1917 Ischias; 1922 Schlaganfall.

*Jetzige Beschwerden*: Husten, kalte Hände und Füße.

*Diagnose*: Myodegeneratio cordis, Coronarsklerose, Seropneumothorax rechts, Emphysem, chronische Bronchitis, Stauungsorgane.

*Exitus letalis*, 20. II. 1925.

*Tabelle 34.*

EK. 31. I. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,945 | 0,372 | 0,573 | 0,115 | — | 0,65 | 0,39 | 0,31 | 0,12 | 0,382 |
| II | 0,678 | 0,482 | 0,196 | 0,113 | — | 0,25 | 0,71 | 0,23 | 0,17 | 0,585 |
| III | 0,800 | 0,476 | 0,324 | 0,151 | — | 0,15 | 0,59 | 0,32 | 0,19 | 0,534 |
| M-W. | 0,808 | 0,443 | 0,364 | 0,126 | — | 0,35 | 0,56 | 0,29 | 0,16 | 0,500 |

*Fall 21.*

Mann Bu., 22 Jahre; Aufenthalt in der Klinik: 29. I. bis 2. V. 1925.

*Anamnese*: 10. V. 1924 im Militärdienst Ruhr (?), 3 Tage Durchfälle, bei der Entlassung gesund. Drei Wochen später Müdigkeit. Temperatur 37,5°—38° Herzklopfen.

*Jetzige Beschwerden*: Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Schwitzen.

*Diagnose*: Endokarditis acuta, Extrasystolen, Mitralinsuffizienz (?).

*Tabelle 35.*

EK. 31. V. 1925.

| Abl. | GZ | Q—T | Diast. | QRS | P—Q | S/D | S/GZ | QRS/S | QRS/GZ | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 0,508 | 0,313 | 0,195 | 0,0922 | 0,167 | 1,60 | 0,62 | 0,18 | 0,30 | 0,438 |
| II | 0,670 | 0,304 | 0,366 | 0,0788 | 0,171 | 0,83 | 0,45 | 0,12 | 0,26 | 0,374 |
| III | 0,536 | 0,306 | 0,257 | 0,0924 | 0,173 | 1,20 | 0,46 | 0,16 | 0,30 | 0,344 |
| M-W. | 0,580 | 0,308 | 0,273 | 0,0878 | 0,170 | 1,21 | 0,51 | 0,15 | 0,29 | 0,385 |

## Besprechungen.

### *A. Die einzelnen Phasen bei normalen Herzen.*
### (Absolute und relative Zahlen.)

Die absoluten und relativen Zahlen in den drei Ableitungen schwanken schon bei normalen Menschen in großem Maße, in jeder Ableitung und in jedem EK. bei mehreren Aufnahmen. Man muß infolgedessen, um genaue Werte zu bekommen, mehrere EK. aufnehmen und in jedem EK. mehrere Ableitungen machen.

Wenn wir in den drei Ableitungen den frequentesten und langsamsten Puls nehmen, mit seiner dazugehörigen Systole, Verhältnis von Systole zu Diastole und „K“, so finden wir, daß bei Längerwerden des Herzzyklus die Systole auch größer wird, während das Verhältnis von Systole zu Diastole und „K“ kleiner werden.

Das bestätigt uns die von *Kraus* und *Nikolai* und anderen Autoren gezeigte Tatsache, daß die Systole in kleinem Maße schwankt, während die Diastole größeren Schwankungen unterworfen ist. Wird der Herz-

zyklus größer, so muß auch das Verhältnis von Systole zu Diastole, sowie „K“ $= \frac{\text{Systole}}{\sqrt{\text{Zyklus}}}$ kleiner werden, da die Verlängerung des Zyklus auf Kosten der Diastole geschieht. Auch bei den einzelnen Individuen sind die Differenzen *größer*, als *Bazett* angibt (s. Tab. 36—41).

Tabelle 36. (*Fall 2, Ma., Tab. 4.*)

| Ableitung | Kürzester Zyklus | Systole | S/D | K |
|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,638 | 0,320 | 1,0 | 0,402 |
| IIa | 0,645 | 0,338 | 1,1 | 0,420 |
| IIIa | 0,618 | 0,294 | 0,75 | 0,374 |
| M-W. | 0,634 | 0,317 | 0,95 | 0,399 |

Tabelle 37. (*Fall 2, Ma., Tab. 4.*)

| Ableitung | Längster Zyklus | Systole | S/D | K |
|---|---|---|---|---|
| Id | 0,845 | 0,316 | 0,60 | 0,344 |
| IIb | 0,810 | 0,354 | 0,78 | 0,394 |
| IIId | 0,774 | 0,358 | 0,85 | 0,407 |
| M-W. | 0,810 | 0,343 | 0,74 | 0,382 |

Tabelle 38. (*Fall 3, Wi., Tab. 5.*)

| Ableitung | Kürzester Zyklus | Systole | S/D | K |
|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,438 | 0,312 | 2,5 | 0,472 |
| IIb | 0,658 | 0,322 | 1,0 | 0,409 |
| IIIa | 0,575 | 0,334 | 1,4 | 0,441 |
| M-W. | 0,557 | 0,323 | 1,6 | 0,441 |

Tabelle 39. (*Fall 3, Wi., Tab. 5.*)

| Ableitung | Längster Zyklus | Systole | S/D | K |
|---|---|---|---|---|
| Ib | 0,696 | 0,372 | 1,2 | 0,446 |
| IIc | 0,882 | 0,367 | 0,71 | 0,392 |
| IIIc | 0,880 | 0,334 | 0,61 | 0,357 |
| M-W. | 0,819 | 0,358 | 0,84 | 0,398 |

Tabelle 40. (*Fall 4, Ha., Tab. 6.*)

| Ableitung | Kürzester Zyklus | Systole | S/D | K |
|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,728 | 0,380 | 1,1 | 0,444 |
| IIc | 0,742 | 0,356 | 0,92 | 0,414 |
| IIIa | 0,925 | 0,338 | 0,58 | 0,351 |
| M-W. | 0,798 | 0,358 | 0,87 | 0,403 |

Tabelle 41. (*Fall 4, Ha., Tab. 6.*)

| Ableitung | Längster Zyklus | Systole | S/D | K |
|---|---|---|---|---|
| Ib | 0,952 | 0,428 | 0,82 | 0,441 |
| IId | 0,914 | 0,362 | 0,65 | 0,379 |
| IIIb | 0,930 | 0,354 | 0,61 | 0,368 |
| M-W. | 0,932 | 0,381 | 0,69 | 0,393 |

Die Einzelwerte für die Dauer der Systole schwanken zwischen 0,263 (Tab. 3, Abl. III) und 0,428 (Tab. 6, Abl. Ib) bei den einzelnen EK. und Personen. Die mittleren Werte der drei Ableitungen schwanken zwischen 0,325 (Tab. 4) und 0,372 (Tab. 6) bei einzelnen Personen.

### „*K*".

$„K“ = \frac{\text{Systole}}{\sqrt{\text{Zyklus}}}$ hat bei normalen Menschen Werte von 0,373 (Tab. 3) und 0,415 (Tab. 5).

(Mittelwerte von allen ausgemessenen EK. beim einzelnen Patienten.)

Die Mittelwerte von „K" der einzelnen Ableitungen bei verschiedenen Personen schwanken ziemlich stark.

Tabelle 42. *Mittelwerte von „K" der einzelnen Ableitungen.*

| Fall 2 Ma (Tabelle 4) | | Fall 3 Wi (Tabelle 5 | | Fall 4 Ha (Tabelle 6) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ableitung | „K" | Ableitung | „K" | Ableitung | „K" |
| Ia + b + c + d | 0,369 | Ia + b + c | 0,447 | Ia + b | 0,442 |
| IIa + b + c | 0,410 | IIa + b + c | 0,390 | IIa + b + c + d | 0,404 |
| IIIa + b + c + d + e | 0,390 | IIIa + b + c | 0,407 | IIIa + b | 0,359 |

Der Wert von „K" nimmt ab, wenn der Herzzyklus länger dauert.

Tabelle 43.
*Mittelwerte von „K" bei längstem und kürzestem Zyklus in allen 3 Ableitungen.)*

*Fall 2 Ma (Tab. 4)*

| „K" bei L. Z. | | „K" bei K. Z. | |
|---|---|---|---|
| Abl. | | Abl. | |
| Id + IIb + IIId | 0,382 | Ia + IIa + IIIa | 0,399 |

*Fall 3 Wi (Tab. 5)*

| „K" bei L. Z. | | „K" bei K. Z. | |
|---|---|---|---|
| Abl. | | Abl. | |
| Ib + IIc + IIIc | 0,398 | Ia + IIb + IIIa | 0,441 |

*Fall 4 Ha (Tab. 4)*

| „K" bei L. Z. | | „K" bei K. Z. | |
|---|---|---|---|
| Abl. | | Abl. | |
| Ib + IId + IIIb | 0,396 | Ia + IIc + IIIa | 0,403 |

Die absoluten Zahlen für QRS schwanken im einzelnen EK. sehr stark. QRS hat Werte zwischen 0,0512 (Fall 2 Ma, Tab. 4, Abl. IIIa) und 0,113 (Fall 3 Wi, Tab. 5, Abl. IIIc).

Der Mittelwert aller QRS der drei Ableitungen bei den einzelnen Personen schwankt bei verschiedenen Individuen zwischen 0,0719 (Fall 4, Ha, Tab. 6) und 0,1009 (Fall 1 Ja, Tab. 3).

Die relativen Zahlen für QRS schwanken beim einzelnen Menschen wenig. Die Schwankungen bei verschiedenen Personen sind ziemlich groß (s. Tab. 44).

Tabelle 44.

(*Mittlere Werte für QRS/S und QRS/GZ der einzelnen Ableitungen.*)

QRS/S.

| Abl. | Fall 1 Ja (Tab. 3) | Fall 2 Ma (Tab. 4) | Fall 3 Wi (Tab. 5) | Fall 4 Ha (Tab. 6) |
|---|---|---|---|---|
| I | 0,31 | 0,26 | 0,27 | 0,17 |
| II | 0,26 | 0,23 | 0,27 | 0,21 |
| III | 0,37 | 0,26 | 0,31 | 0,20 |

*Tabelle 45.*

QRS/GZ.

| Abl. | Fall 1 Ja (Tab. 3) | Fall 2 Ma (Tab. 4) | Fall 3 Wi (Tab. 5) | Fall 4 Ha (Tab. 6) |
|---|---|---|---|---|
| I | 0,14 | 0,11 | 0,16 | 0,09 |
| II | 0,12 | 0,11 | 0,12 | 0,096 |
| III | 0,13 | 0,12 | 0,16 | 0,071 |

Wenn wir den kürzesten und längsten Zyklus in allen drei Ableitungen nehmen und QRS, QRS/S und QRS/GZ, so finden wir, daß mit Längerwerden des Zyklus QRS größer wird. Das Verhältnis von QRS zu Systole bleibt fast gleich, während das Verhältnis von QRS zu Zyklus kleiner wird. QRS schwankt aber relativ mehr als die Systole. Dazu ist zu bemerken, daß der absolute Wert von QRS sehr klein ist, so daß Meßfehler relativ größeren Einfluß auf das Resultat gewinnen.

Tabelle 46. (*Fall 2, Ma., Tab. 4.*)

| Ableitung | Kürzester Zyklus | QRS | QRS/S | QRS/GZ |
|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,638 | 0,08 | 0,25 | 0,13 |
| IIa | 0,645 | 0,075 | 0,22 | 0,12 |
| IIIa | 0,618 | 0,05 | 0,18 | 0,08 |
| M.-W. | 0,634 | 0,068 | 0,22 | 0,11 |

Tabelle 47. (*Fall 2, Ma., Tab. 4.*)

| Ableitung | Längster Zyklus | QRS | QRS/S | QRS/GZ |
|---|---|---|---|---|
| Id | 0,845 | 0,08 | 0,26 | 0,09 |
| IIb | 0,810 | 0,076 | 0,21 | 0,09 |
| IIId | 0,774 | 0,079 | 0,22 | 0,10 |
| M-W. | 0,810 | 0,078 | 0,23 | 0,09 |

Tabelle 48. (*Fall 3, Wi., Tab. 5.*)

| Ableitung | Kürzester Zyklus | QRS | QRS/S | QRS/GZ |
|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,438 | 0,084 | 0,27 | 0,19 |
| IIb | 0,658 | — | 0,27 | 0,13 |
| IIIa | 0,575 | 0,097 | 0,29 | 0,17 |
| M-W. | 0,557 | 0,091 | 0,28 | 0,16 |

Tabelle 49. (*Fall 3, Wi., Tab. 5.*)

| Ableitung | Längster Zyklus | QRS | QRS/S | QRS/GZ |
|---|---|---|---|---|
| Ib | 0,696 | 0,097 | 0,24 | 0,14 |
| IIc | 0,882 | 0,095 | 0,26 | 0,12 |
| IIIc | 0,880 | 0,113 | 0,34 | 0,13 |
| M-W. | 0,819 | 0,102 | 0,28 | 0,13 |

Tabelle 50. (*Fall 4, Ha., Tab. 6.*)

| Ableitung | Kürzester Zyklus | QRS | QRS/S | QRS/GZ |
|---|---|---|---|---|
| Ia | 0,728 | 0,065 | 0,17 | 0,09 |
| IIc | 0,742 | 0,079 | 0,22 | 0,11 |
| IIIa | 0,925 | 0,067 | 0,20 | 0,07 |
| M-W. | 0,798 | 0,070 | 0,20 | 0,09 |

Tabelle 51. (*Fall 4, Ha., Tab. 6.*)

| Ableitung | Längster Zyklus | QRS | QRS/S | QRS/GZ |
|---|---|---|---|---|
| Ib | 0,952 | 0,067 | 0,16 | 0,07 |
| IId | 0,914 | 0,084 | 0,23 | 0,09 |
| IIIb | 0,930 | 0,068 | 0,19 | 0,07 |
| M-W. | 0,932 | 0,073 | 0,19 | 0,08 |

### *B. Die einzelnen Phasen bei pathologischen Herzen.*
### (Absolute und relative Zahlen.)

Die Einzelwerte für Systole bei kranken Herzen schwanken zwischen 0,233 (Fall 19, Die., Abl. I) und 0,482 (Fall 20, Wi., Abl. II). Die mittleren Werte des einzelnen Patienten — zwischen 0,238 (Fall 19, Die.) und 0,440 (Fall 14, Jen.). Es zeigen sich im allgemeinen keine großen Differenzen gegenüber dem Normalen. Es gibt sowohl größere, als kleinere Werte. Die von *Weber* und *Wirth* festgestellte Tatsache, daß bei Herzkranken, auch bei guter Kompensation, eine Verkürzung der Systole eintritt, können wir nicht bestätigen. Im Gegenteil, wir haben bei manchen dekompensierten Herzen sogar einigemal größere Werte gefunden als beim Normalen.

Tabelle 52. (*Systolendauer in Sekunden bei Herzkranken*; *mittlere Werte.*)

| Fall | Krankheit | Systolendauer |
|---|---|---|
| 12 Je. | Myodeg. cordis, Stauungsbronchitis Adipositas | 0,422 |
| 14 Jen. | Aortenstenose, Stauungsbronchitis | 0,440 |
| 20 Wi. | Myodeg. cordis, Coronarsklerose | 0,443 |
| 5 Ga. | | |
| 23. I. 1924, Tab. 7 | Aortenstenose | 0,430 |

Die kürzeste Systolendauer 0,238—0,308 (mittl. Werte) fanden wir in folgenden 3 Fällen.

Tabelle 53. (*Mittlere Werte.*)

| Fall | Krankheit | Syst. | Diast. | S/D | K |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 Wei. | Arteriosklerose, Schrumpfniere, Hypertonie, Mitralinsuffizienz, Apoplexie | 0,302 | 0,233 | 1,3 | 0,422 |
| 19 Die. | Endokarditis (Mitralinsuffizienz), Bronchopneumonie, Pleuritis | 0,238 | 0,188 | 1,3 | 0,369 |
| 21 Bu. | Endocarditis acuta | 0,308 | 0,273 | 1,21 | 0,399 |

Die Einzelwerte für „K“ schwanken zwischen 0,289 (Fall 9, He., Abl. II) und 0,585 (Fall 20, Wi., Abl. II). Die mittleren Werte — zwischen 0,304 (Fall 9, He.) und 0,500 (Fall 20, Wi.). Es zeigen sich größere Differenzen als bei normalen Herzen.

Den größten Einzelwert, 0,585, fanden wir bei einem Patienten (Wi., Fall 20, Abl. II) mit Myodeg. cordis, Coronarskl., Emphysem, der 20 Tage nach der Aufnahme des EK. starb.

Die relativen Zahlen für QRS schwanken sowohl beim einzelnen Patienten als auch bei verschiedenen Personen ziemlich stark (s. Tab. 54).

Tabelle 54. (*Mittlere Werte.*)

| Fall 5 Ga | | | | Verschiedene Personen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | QRS/S | Datum | QRS/GZ | Fall | QRS/S | Fall | QRS/GZ |
| 23. I. 1924 | 0,19 | 23. I. 1924 | 0,95 | 8 Hei. | 0,13 | 7 Frndl. | 0,07 |
| 7. V. 1924 | 0,31 | 27. XII. 1924 | 0,19 | 9 He. | 0,17 | 8 Hei. | 0,13 |
| 27. XII. 1924 | 0,36 | | | 10 Eich. | 0,22 | 11 Jo. | 0,21 |
| | | | | 15 Gy. | 0,32 | 18 Wei. | 0,17 |
| | | | | 18 Wei. | 0,42 | 21 Bu. | 0,29 |

Bei der absoluten Dauer der QRS-Phase fällt uns auf, daß diejenigen Fälle die höchsten Werte ergaben, wo der Zustand des Herzens sich deutlich verschlimmerte, oder wo Exitus letalis bald nach Aufnahme des EK. auftrat.

Es liegt infolgedessen die Vermutung nahe, daß die Vergrößerung der QRS-Phase eine Verschlimmerung des Zustandes des Herzens anzeige. Digitalis hat keine Wirkung auf die QRS-Phase (s. Tab. 55 und 56).

Tabelle 55. (*QRS in Sekunden — mittlere Werte.*)

| Fall | Krankheit | QRS | Bemerkung |
|---|---|---|---|
| 5 Ga. 21. II. 1924 | Aortenstenose | 0,119 | Verschlimmerung des Herzens |
| 5 Ga. 27. XII. 1924 | Aortenstenose | 0,132 | Verschlimmerung des Herzens |
| 14 Jen. | Aortenstenose, Stauungsbronch., Stauungsniere | 0,183 | Exitus letalis, 5 Tage nach Aufnahme des EK. |
| 12 Je. | Myodeg. cordis, Adipos. | 0,111 | |
| 17 Sa. 31. I. 1925 | Angina pectoris, Asthma cardiale | 0,120 | Verschlimmerung des Herzens |
| 20 Wi. | Myodeg. cordis, Coronarsklerose, Emphysem, chron. Bronchitis | 0,126 | Exitus letalis, 20 Tage nach Aufnahme d. EK. |

Tabelle 56. (*QRS in Sekunden — mittlere Werte.*)

| Fall | Krankheit | QRS | Bemerkung |
|---|---|---|---|
| 5 Ga. 23. I. 1924 | Aortenstenose | 0,084 | Keine Herzmittel |
| 5 Ga. 2. II. 1924 | Aortenstenose | 0,087 | 3 mal 10 Inf. Digitalis |
| 5 Ga. 5. II. 1924 | Aortenstenose | 0,060 | 3 mal 20 Inf. Digitalis |
| 5 Ga. 31. I. 1925 | Aortenstenose | 0,112 | Keine Herzmittel |
| 5 Ga. 24. II. 1925. | Aortenstenose | 0,1001 | Nach Digitalis |

Bei Fall 5, Ga., wurden 11 EK. im Zeitraum von ca. 13 Monaten gemacht. Es lohnt sich daher eine besondere Besprechung.

Die Aufnahme von vielen EK. der gleichen Patientin in verschiedener Zeit zeigt, daß große Schwankungen im absoluten und relativen Wert vorkommen, für die nicht immer die Ursache gefunden werden kann und von der keine Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden können. Immerhin läßt sich Folgendes als Resultat mit einiger Wahrscheinlichkeit herauslesen.

Die mittleren Werte des ganzen Herzzyklus schwanken zwischen 0,636 (Tab. 12) und 1,058 (Tab. 10).

Q-T nimmt im ganzen im Verlauf des Aufenthaltes ab (s. Tab. 57).

*Tabelle 57.*

| Datum | Lange Systeme | Tab. | Datum | Kurze Systeme | Tab. |
|---|---|---|---|---|---|
| 23. I. 1924 | 0,430 | 7 | 2. II. 1924 | 0,388 | 8 |
| 25. II. 1924 | 0,423 | 9 | 7. V. 1924 | 0,351 | 11 |
| 1. II. 1924 | 0,482 | 10 | 14. V. 1924 | 0,324 | 12 |
| | | | 27. XII. 1924 | 0,368 | 13 |
| | | | 31. I. 1925 | 0,338 | 14 |
| | | | 20. II. 1925 | 0,328 | 15 |
| | | | 24. II. 1925 | 0,317 | 16 |
| | | | 28. II. 1925 | 0,323 | 17 |

QRS wird dagegen im Verlauf der Krankheit eher länger (s. Tab. 58).

*Tabelle 58.*

| Datum | Langes QRS | Tab. | Datum | Kurzes QRS | Tab. |
|---|---|---|---|---|---|
| 21. II. 1924 | 0,119 | 10 | 23. I. 1924 | 0,084 | 7 |
| 7. V. 1924 | 0,118 | 11 | 2. II. 1924 | 0,087 | 8 |
| 14. V. 1924 | 0,101 | 12 | 5. II. 1924 | 0,060 | 9 |
| 27. XII. 1924 | 0,132 | 13 | 28. II. 1925 | 0,0829 | 17 |
| 31. I. 1925 | 0,112 | 14 | | | |
| 20. II. 1925 | 0,1076 | 15 | | | |
| 24. II. 1925 | 0,1001 | 16 | | | |

Systole im Verhältnis zu Diastole und „K" werden kleiner am Schlusse der Beobachtungszeit (s. Tab. 59).

*Tabelle 59.*

| Datum | Gr. W. von S/D | Lang. K. | Tab. | Datum | Klein. W. von S/D | Kurz K. | Tab. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23. I. 1924 | 1,05 | 0,474 | 7 | 31. I. 1925 | 0,83 | 0,391 | 14 |
| 2. II. 1924 | 0,97 | 0,438 | 8 | 20. II. 1925 | 0,65 | 0,352 | 15 |
| 5. II. 1924 | 0,77 | 0,419 | 9 | 24. II. 1925 | 0,74 | 0,367 | 16 |
| 2. II. 1925 | 0,87 | 0,469 | 10 | 28. II. 1925 | 0,62 | 0,353 | 17 |
| 7. V. 1924 | 1,05 | 0,433 | 11 | | | | |
| 14. V. 1824 | 1,04 | 0,407 | 12 | | | | |
| 27. XII. 1924 | 1,07 | 0,435 | 13 | | | | |

Das Verhältnis von QRS zu Systole wird daher größer im Verlaufe der Beobachtung (s. Tab. 60).

*Tabelle 60.*

| Datum | Gr. W. von QRS/S | Tab. | Datum | Kl. W. von QRS/S | Tab. |
|---|---|---|---|---|---|
| 7. IV. 1924 | 0,34 | 11 | 23. I. 1924 | 0,19 | 7 |
| 14. V. 1924 | 0,31 | 12 | 2. II. 1924 | 0,22 | 8 |
| 27. XII. 1924 | 0,36 | 13 | 5. II. 1924 | 0,14 | 9 |
| 31. I. 1925 | 0,33 | 14 | 21. II. 1924 | 0,24 | 10 |
| 24. II. 1925 | 0,31 | 16 | 28. II. 1925 | 0,26 | 17 |

Der Zustand des Herzens war zur Zeit der Aufnahme am 21. II. 1924 und 27. XII. 1924 schlechter, als zur Zeit der übrigen Aufnahmen. Die Patientin fühlte sich damals weniger wohl. Gerade zu diesen Zeiten finden wir die größten Werte für QRS (21. II. 1924 — 0,119; 27. XII. 1924 — 0,132) (s. Tab. 55, Seite 374).

## Zusammenfassung.

### I.

Die absoluten und relativen Zahlen der einzelnen Phasen des EK. schwanken schon beim normalen Menschen in jeder Ableitung und in jedem EK. Man muß infolgedessen mehrere EK. aufnehmen und mehrere Ableitungen machen, um richtige Resultate zu bekommen.

### II.

Die Systole ändert sich weniger, die Diastole stärker. Der Zyklus wird also größer auf Kosten der Diastole. Die Systole schwankt *mehr*, als gewöhnlich angenommen wird.

### III.

Auch die Verhältniszahlen von S/D und S/GZ sind größeren Schwankungen unterworfen.

Der von *Bazett* aufgestellte Wert für $K = \frac{\text{Systole}}{\sqrt{\text{Zyklus}}}$ zeigt größere Differenzen als der Autor angibt, sowohl bei normalen, als auch bei pathologischen Herzen.

(Normale Herzen 0,325—0,372 — Mittelwerte.)

(Pathologische Herzen 0,304—0,500 — Mittelwerte.)

### IV.

QRS zeigt verhältnismäßig größere Differenzen als die Systole, und kleinere als die Diastole.

V.

Die größten absoluten und relativen Werte für QRS finden wir bei Verschlimmerung des Zustandes des Herzens und bei Patienten, die bald nach Aufnahme des EK. starben. Das Größerwerden des QRS wird von uns als ungünstiges Zeichen für den Zustand des Herzens angesehen.

---

## Literatur.

[1]) *Aulo*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **25**, 347. 1911. — [2]) *Bazett*, An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1918—1920. — [3]) *Bazett*, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B **90**, 415. 1919. — [4]) *Dietlen*, Ergebn. d. Physiol. **10**, 598. 1910. — [5]) *Einthoven*, Arch. f. d. ges. Physiol. **122**, 517. 1908. — [6]) *Favill* und *White*, Heart **6**, 175. 1915/17. — [7]) *Frank*, Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol.**32**, 370. 1895. — [8]) *Gerhartz*, Herzschallstudien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **131**, 509. — [9]) *Hoffmann*, Die Elektrographie als Untersuchungsmethode des Herzens und ihre Ergebnisse. — [10]) *Hoffmann* und *Selenin*, Zeitmessende Versuche über die elektrische Registrierung verschiedener Phasen der Herztätigkeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**, 305. — [11]) *Hunt, R.*, Americ. journ. of physiol. **2**, 395. 1899. — [12]) *Kahn*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 291. 1909. — [13]) *Kraus* und *Nikolai*, Das Elektrokardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Berlin 1910. — [14]) *Krumhaar* und *Jenks*, Heart **6**, 189. 1915/17. — [15]) *Lewis, T.*, Heart **4**, 171, 273. 1912/13. — [16]) *Lewis, T.*, Clinical electrocardiography. London 1917. — [17]) *Meakins, J.*, Arch. of internal med. **24**, 489. 1919. — [18]) *Müller, W.*, Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. 1883. — [19]) *Nikolai* und *Zuntz*, Berlin. klin. Wochenschr. **51**, 821. 1914. — [20]) *Robinson* und *Draper*, Über die Anspannungszeit des Herzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 347. — [21]) *Roos, E.*, Über objektive Aufzeichnung der Schallerscheinungen des Herzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**, 314. — [22]) *Schwarzmann*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1018. — [23]) *Staehelin, R.*, Krankheiten der Zirkulationsorgane. Handbuch der inneren Medizin von Staehelin und Mohr. Bd. **2**. — [24]) *Steriopulo*, Das EK. bei Herzfehlern. — [25]) *Weber* und *Wirth*, Zur Registrierung der Herztöne nach O. Frank. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 562. — [26]) *Weitz, W.*, Über die Dauer der einzelnen Phasen der Herzrevolution. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918. — [27]) *Weitz, W.*, Über die Kardiographie des gesunden Herzens mit dem Frankschen Apparat. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**, 134. — [28]) *Weitz* und *Grauer*, Über die Anspannungszeit und Austreibungszeit des Herzens. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, 512. — [29]) *Wiggers* und *Dean*, Americ. journ. of the med. sciences **153**, 666. 1917. — [30]) *Wiggers*, Arch. of internal med. **20**, 93. 1917. — [31]) *Williamson*, Americ. journ. of the med. sciences **149**, 492. 1915. — [32]) *Wyss, Walter v.*, Aufzeichnung von Herztönen mit dem Einthovenschen Saitengalvanometer und Untersuchung über Galopprhythmus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **101**, 1.

---

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *R. Massini* für die Anregung zu dieser Arbeit, für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung derselben, sowie für Beihilfe bei der Ausführung der Messungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

# Läßt sich ein Aneurysma der Herzventrikel intra vitam feststellen?

Von
**Prof. D. D. Pletnew,**
Direktor d. I. Med. Klinik in Moskau.

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 19. Juli 1926.)*

## I

Die Bezeichnung „Aneurysma des Herzens" wird erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit für einen ganz bestimmten, festbegrenzten Begriff angewandt. Früher verstanden bedeutende historische Autoritäten (*Lancisi*, *Morgagni*, *Boerhave*, *van Swieten*, *Auenbrugger*, *Corvisart* u. a.) unter Aneurysma des Herzens jede Erweiterung des Herzens, sei es nun eine aneurysmatische Ausbuchtung der Herzwand oder eine diffuse Erweiterung aller Höhlen des Herzens oder vorwiegend einer Höhle desselben. Daher stammen die alten Benennungen „Aneurysma cordis totale" und „Aneurysma cordis partiale". Vereinzelte Autoren, die der Bezeichnung den heute angenommenen Begriff unterlegen wollten, drangen nicht durch, da die Führer der europäischen Medizin an der entgegengesetzten Ansicht festhielten. Das war z. B. das Geschick *Alois Rudolf Vetters*, des ersten Prosektors am Allgemeinen Krankenhause in Wien, 1803, der „das Aneurysma des Herzens, wo nur ein Teil der Kammer, meistens der Spitze, wie ein Sack ausgedehnt erscheint", streng von der allgemeinen Erweiterung der Herzhöhlen (Dilatatio) schied.

Gegenwärtig versteht man unter Aneurysma des Herzens eine begrenzte Erweiterung einer der Höhlen; in einem Teil der Fälle ist diese Erweiterung von dem übrigen entsprechenden Teil des Herzens scharf abgegrenzt, in anderen Fällen geht das Aneurysma allmählich in die Herzkammer über. Auch jetzt noch kann man nicht selten in der Medizin die Bezeichnung „partielles Aneurysma des Herzens" antreffen, obgleich ein „totales Aneurysma des Herzens" weder in der Literatur noch im Leben jemals gefunden wurde.

Die historisch ältesten veröffentlichten Fälle von Aneurysma des Herzens sind folgende: Aneurysma des rechten Vorhofes, beschrieben vom Dänen *Olaus Borrich* 1676, Aneurysma des rechten Vorhofes von

*Pierre Dionis* in Paris 1696, Aneurysma des linken Ventrikels vom Italiener *Dominic Galeati* 1757.

Nach ihrer Ätiologie müssen die Herzaneurysmen in 2 Gruppen eingeteilt werden: 1. die angeborenen, die gewissermaßen ein Divertikel des Herzens darstellen und die zum großen Teil infolge von amniotischen Verwachsungen entstehen (*Arnold*), 2. die erworbenen. Die letzteren entstehen dadurch, daß ein begrenzter Bezirk der Herzwand mit allen seinen Funktionen (Dehnbarkeit, Kontraktionsfähigkeit, Elastizität) anatomisch verändert wird und durch den Druck des Blutes bei der Systole wie bei der Diastole ausgedehnt, verdünnt und schließlich nach außen ausgebuchtet wird. Im Gegensatze zu *Maximilian Sternberg* bin ich der Ansicht, daß *nicht nur die Systole, sondern auch die Diastole als dynamischer Faktor* für die Entstehung der Ausbuchtung von Wichtigkeit ist. *Sternberg* sagt: ,,Unter dem Drucke des in der Systole andrängenden Blutes wird die erkrankte Partie immer mehr verdünnt und schließlich auch nach außen vorgebuchtet.'' Ich bin der Ansicht, daß bei der Entwicklung des Aneurysmas nicht nur die *systolische Kontraktion*, sondern auch die *diastolische Erschlaffung* eine Rolle spielt. Bei der Füllung, z. B. des linken Ventrikels (hier kommen am häufigsten Aneurysmen vor) während der Diastole muß die Wand desselben über eine gewisse *biologische Widerstandskraft* oder einen *gewissen Muskeltonus* verfügen, um den Druck des in den Ventrikel einströmenden Blutes auszuhalten, besonders wenn Insuffizienz der Mitralis oder der Aortenklappen vorliegt. Ist nun irgendein Bezirk der Ventrikelwand anatomisch verändert, so kann er dem Druck des Blutes, der während der Diastole im Ventrikel entsteht, keinen genügenden Widerstand entgegensetzen, sondern dehnt sich stärker aus als die übrigen Teile der Wand, und schließlich kommt es zu einer ähnlichen Ausbuchtung, wie sie nach *Sternberg* durch die Systole hervorgerufen werden kann.

Das erworbene Herzaneurysma kann sich akut oder chronisch entwickeln. Das akute Herzaneurysma entsteht nach eitriger Myocarditis und liegt fast ,,ausnahmslos'' unter den Aortenklappen (*Sternberg*). In seltenen Fällen kann solch ein akutes Aneurysma chronisch werden.

Das chronische Aneurysma kann traumatischen Ursprungs oder die Folge einer chronischen herdförmigen Myokarditis oder eines Verschlusses der Coronargefäße sein.

Nach *M. Sternberg* gehören 84,6% aller Fälle von Herzaneurysma ätiologisch zu dieser letztgenannten Gruppe, die er *angiogene fibröse Herzaneurysmen* nennt; dieser Name ist durchaus zutreffend und glücklich gewählt, da er die Erkrankung sowohl ätiologisch wie histologisch charakterisiert.

Sowohl klinisch wie experimentell entwickelt sich bei Verschluß eines Astes der Coronararterie regelmäßig ein *anämisch-nekrotischer*

*Infarkt,* [Myomalacie (*Ziegler*), dystrophische Sklerose des Myokards (*Martin, Huchard*), Koagulationsnekrose (*Weigert*)]. *Hodgson* hat, offenbar als erster, schon 1815 einen Fall von Ruptur des Herzens an einer Stelle, wo der Herzmuskel begrenzt erkrankt war, beschrieben; der diese Stelle ernährende Ast der Coronararterie war verschlossen.

Dank den zahlreichen Anastomosen der Coronararterien umfaßt der Infarkt stets einen kleineren Bezirk, als von dem betreffenden Gefäße ernährt wird. Dabei zeigt der Infarkt in den tieferen Schichten der Herzwand die größten anatomischen Veränderungen, sowohl was die Intensität wie die Ausbreitung des Prozesses betrifft. Diese Eigentümlichkeit des Infarkts ist durch die Vascularisation der Herzmuskulatur bedingt; die größten Äste der Coronargefäße liegen an der Oberfläche der Herzmuskulatur; auch finden sich hier die meisten Anastomosen; in den tiefen Schichten ist der Ausgleich einer Störung des Blutkreislaufs durch Anastomosen viel schwieriger, da hier alle Gefäße viel enger sind.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist das Perikard in Mitleidenschaft gezogen, dabei wird klinisch zuerst eine akute lokale Entzündung, später eine teilweise Verwachsung der Blätter des Herzbeutels untereinander beobachtet.

Schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts fand der Wiener Anatom *Rokitansky* bei den Sektionen fast regelmäßig Verwachsungen des Perikards bei Aneurysma des Herzens. Diese Verwachsungen können angiogenen oder myokarditischen Ursprungs sein.

*Kernig* und *Huchard* waren die ersten, die die Entwicklung einer Perikarditis nach Anfällen von Angina pectoris, denen Thrombosen und Embolien der Coronararterien zugrunde lagen, klinisch beschrieben. *M. Sternberg* schlug für derartige Entzündungen des Perikards die Bezeichnung ,,Pericarditis epistenocardica“ vor.

Die Herzaneurysmen treten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vereinzelt auf, nur ganz selten findet man mehrere auf einmal. *Fujinami* veröffentlichte einen Fall mit 2 Aneurysmen des linken Ventrikels, von denen das eine an der Herzspitze, das zweite an der Hinterwand unter der Mitralklappe und das dritte im Herzseptum lag. Sie waren alle verschieden alt.

*Thurnams* beschrieb einen Fall mit 4 Aneurysmen am linken Ventrikel.

In dem von mir in der Klinik beobachteten Falle G., 59 Jahre alt, konnte das Aneurysma des Herzens intra vitam nicht festgestellt werden. Die Sektion ergab 2 Aneurysmen am linken Ventrikel. Auszug aus dem Sektionsprotokoll: vielfache Verengungen, sowohl des Hauptastes, wie des vorderen absteigenden Astes der linken Coronararterie. Der rechte Ventrikel ist bedeutend kleiner als der stark erweiterte linke. An der Basis des linken Ventrikels ist die Muskulatur 2,8 cm dick. Die

Herzspitze ist mit thrombotischen Massen gefüllt. Die Dicke der Muskulatur des linken Ventrikels nimmt in der Richtung zur Herzspitze bedeutend ab, hier beträgt sie nur noch 2 cm. Dieser ganze *aneurysmaartig ausgedehnte* und verdünnte Teil ist mit geschichteten grauroten thrombotischen Massen ausgefüllt, die in der Gegend der Herzspitze zum Teil erweicht sind. Eine kleinere Ausbuchtung findet sich an der Basis des linken Ventrikels in der Hinterwand desselben; das Endokard ist in der Gegend dieser Ausbuchtung weiß, und die Muskulatur ist stark von narbigem Bindegewebe durchsetzt.

In dem weiter unten beschriebenen Falle P., 48 Jahre alt, entstand infolge von Thrombosen der rechten und linken Coronararterien ein Aneurysma der Herzspitze und zum Teil des rechten Herzens.

Da, wie statistisch nachgewiesen, ein Verschluß des absteigenden Astes der linken Coronararterie am häufigsten vorkommt, so beobachtet man auch Aneurysmen des linken Ventrikels, vor allem der Spitze, häufiger als andere Herzaneurysmen. Viel seltener findet man Aneurysmen des rechten Ventrikels und noch seltener der Vorhöfe (*Strauch*, *Mönkeberg*, *Sternberg*).

## II

Über 300 Fälle von Herzaneurysmen sind veröffentlicht worden, davon sind jedoch nur 6[1]) intra vitam diagnostiziert worden, alle übrigen wurden erst auf dem Sektionstisch erkannt.

Der 7. und 8. Fall wurden in der von mir geleiteten medizinischen Klinik der 1. Moskauer Universität beobachtet. Der 7. Fall wurde von mir gemeinsam mit Dr. *O. Lukomski* veröffentlicht. In diesem Falle wurde die Diagnose von mir und meinen Mitarbeitern Dr. *B. Jegoroff* und Dr. *P. Lukomski* am lebenden Patienten gestellt. (Patient wurde in der Vorlesung demonstriert). Auf der der Leiche des Patienten für das Anatomicum beigegebenen Karte war die Diagnose als nicht ganz sicher hingestellt und daher mit einem Fragezeichen versehen. Auf diese Krankengeschichte und Diagnose komme ich noch später zurück.

Da ein so reichliches pathologisch-anatomisches Material vorlag, war es natürlich, daß eine ganze Reihe von Klinikern sich darum bemüht hat, Anhaltspunkte für die Diagnose intra vitam zu geben.

Solche Angaben finden sich zuerst bei *Brechet* und bei *Bouillaud*[2]). Letzterer sagt, indem er *Brechet* zitiert: „Unsere Ansicht über die Erkrankung deckt sich vollkommen mit der *M. Brechets* . . . Die Diagnose des Herzaneurysmas ist außerordentlich schwierig.“

[1]) Für die Richtigkeit dieser Zahl kann ich nicht einstehen, in der mir zugänglichen Literatur fand ich jedoch nicht mehr Fälle.

[2]) Ich führe ihre Ansichten hier nicht an, da sie nur historisches Interesse haben.

*Aran* hält folgende Anhaltspunkte für wichtig: 1. Die Vergrößerung der Herzmasse, hauptsächlich des Transversaldurchmessers, wodurch sich das aneurysmatische Herz vom myokarditischen Herzen und von der exsudativen Perikarditis unterscheidet, bei denen sich das Herz nach allen Richtungen erweitert; 2. verstärkter diffuser Herzstoß bei schwachem Puls; 3. Verlangsamung des Pulses bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes; 4. dumpfe Töne oder Herzgeräusche. Dieses Symptom ist am deutlichsten an der Stelle, wo der Herzstoß am stärksten ausgesprochen ist.

*Huchard* legt den Schwerpunkt auf 1. Verstärkung des Herzstoßes, an der die Spitze nicht beteiligt ist; 2. Vergrößerung des Transversaldurchmessers bei Fehlen von perikardialem Exsudat; 3. postsystolisches Geräusch, das nur an der Herzspitze zu hören ist.

Nach *Arnoldi* sind die wichtigsten Symptome des Herzaneurysmas: ein Gefühl der Schwere in der Herzgegend, Schmerzen, hauptsächlich in der Gegend der Herzspitze, wiederholte stenokarditische Anfälle, Atemnot, plötzliches Nachlassen der Herztätigkeit. Eine pulsierende Geschwulst in der Gegend des Herzens ist häufig nicht vorhanden oder wenigstens bei der Röntgenoskopie nicht zu sehen.

Auf Grund aller in der Literatur veröffentlichten Fälle und der 4 von mir selbst beobachteten Fälle, von denen 2[1]) intra vitam diagnostiziert wurden, kann man die Ansicht aussprechen, daß das Herzaneurysma in vielen Fällen keinerlei physikalische Symptome gibt. Häufig wurde es ganz unerwartet bei der Sektion gefunden, unerwartet sogar für kompetente Kliniker und in einem Falle für einen Autor, der sich speziell mit dieser Frage beschäftigt hatte (*Marie.* 1905).

In anderen Fällen dagegen wurden physische und dynamische Symptome beobachtet, die von vielen Autoren in ursächlichen Zusammenhang mit dem Herzaneurysma gebracht wurden.

Die *Perkussion* ergab häufig Vergrößerung des Transversaldurchmessers, wobei das Herz aber im Gegensatz zur exsudativen Perikarditis und der myasthenischen und der myokarditischen Erweiterung nicht nach oben verbreitert war. In anderen Fällen war der Transversaldurchmesser normal. *Statz* beobachtete in seinem Falle sogar eine gewisse Verkleinerung der Herzdämpfung.

In meinen 4 Fällen war der Transversaldurchmesser vergrößert. In 2 Fällen erschien das rechte Herz nur wie ein Anhang des linken.

Aus dem Obengesagten folgt, daß die Herzmasse und die Herzform dem ursprünglichen Leiden entsprechen, daß aber die Herzaneurysmen keine bestimmte perkutorische Herzform verursachen, was auch leicht zu verstehen ist.

Der *Herzstoß* war bei meisten Autoren verbreitert und verstärkt. *Aran, Kasem-Bek* legen dem verstärkten Herzstoß bei kleinem Pulse

[1]) Jetzt 3.

eine große Bedeutung bei. *Huchard* betont besonders die Verstärkung des Herzstoßes, während an der Spitze eine derartige Verstärkung fehlt. *Sternberg* und ferner *Statz* (in 3 Fällen) beobachteten das Fehlen des Herzstoßes. *Bossi* berichtet über einen normalen Herzstoß bei faustgroßem Herzspitzenaneurysma. Bei 2 meiner Patienten beobachtete ich einen verstärkten Herzstoß bei abgeschwächtem Spitzenstoß.

Die *Auscultation* ergab systolische Geräusche verschiedener Art, ferner präsystolische, postsystolische und diastolische Geräusche und dumpfe Töne. *Embley* hält das musikalische Geräusch, das er in seinem Falle hörte, diagnostisch für wichtig. Das Geräusch setzte mit dem Beginn der Systole ein und ging ohne Unterbrechung in die diastolische Phase über, wurde aber während derselben allmählich schwächer; an der Herzspitze war das Geräusch am deutlichsten. *Rendu* ist der Ansicht, daß der eigenartige Galopprhythmus pathognomonisch für das Herzaneurysma ist. *Huchard, Gouget, Jay, Marie* sprechen diesem Symptom jede spezifische Bedeutung für die in Rede stehenden Herzveränderungen ab.

In allen 4 von mir beobachteten Fällen, von denen 2, wie schon gesagt, in vivo diagnostiziert wurden, ergab die Auscultation nur sehr dumpfe Töne.

Die *Röntgenuntersuchung* hat bisher noch keine bestimmten Resultate gegeben, allerdings wurde sie bisher nur in vereinzelten Fällen angewandt. Theoretisch ist anzunehmen, daß die Röntgenoskopie in *einigen* Fällen insofern von Nutzen sein kann, als mit ihrer Hilfe die Herzgrenzen und evtl. Besonderheiten der Kontraktion der verschiedenen Abschnitte des Herzens festgestellt werden können.

In meinen Fällen bestätigten das Röntgenogramm und die Röntgenoskopie die bei der Perkussion festgestellte Konfiguration des Herzens. Die Pulsation war in allen Fällen schlaff, besonders von seiten des linken Ventrikels in 2 Fällen von Aneurysma desselben.

*Jaksch-Wartenhorst* fand bei der Röntgenographie in der Gegend der Herzspitze innerhalb des Perikards ein pulsierendes mit Kalkablagerungen durchsetztes Gebilde, das er als zum Perikard oder Myokard gehörig ansprach. Die Sektion zeigte, daß es sich im gegebenen Falle um „ein wallnußgroßes Aneurysma der Herzspitze mit verkalkten Thromben bei fibröser Myokarditis der Spitze und umschriebener Adhäsion des Aneurysmas mit dem Herzbeutel“ (*Ghohn*) handelte.

## III

Ich gehe nun zu den 6 intra vitam diagnostizierten Fällen über.

Der erste stammt von *Remlinger*. Ein Mann von 61 Jahren leidet seit 2 Jahren an wiederholten Anfällen von Angina pectoris. Während des letzten Anfalles ließ sich perikardiales Reiben und Schwächerwerden des Pulses nachweisen. Der Herz-

stoß im 6. Zwischenrippenraum. Das Herz ist mäßig hypertrophisch; die Töne sind dumpf. In der Höhe der Basis des Schwertfortsatzes hört man perikardiales Reiben und ein eigenartiges doppeltes (systolisches und diastolisches) Geräusch, das an Quieken erinnert. In den folgenden Tagen nimmt die Intensität des Geräusches ab, „wahrscheinlich weil sich die betreffende Tasche des Herzens mit Gerinnsel füllt", und verschwindet darauf ganz. Der Kranke stirbt unter schwerer Dyspnöe und Schmerzen in der Herzgegend.

Die Diagnose des Autors schwankte zwischen Abriß einer Chorda der Klappe und Aneurysma des linken Ventrikels.

Die Sektion ergab ein Aneurysma an der Basis des linken Ventrikels.

Der zweite Fall wurde von *Voelcker* beschrieben. Ein Mann von 61 Jahren, Arteriosklerotiker, leidet an Anfällen von Angina pectoris. Während des letzten Anfalles war der Transversaldurchmesser nach links erweitert, der Herzstoß läßt sich 5 cm außerhalb der Lin. mamillaris feststellen, der Puls ist klein, die Herztätigkeit ist nur schwach palpabel. Die Töne sind dumpf. Am Ansatz der 6. linken Rippe an das Brustbein ist ein leichtes systolisches Geräusch, das an Reiben erinnert, zu hören. Der Tod trat 6 Tage nach Beginn des Anfalls von Angina pectoris ein. Die Diagnose in vivo lautete auf Hypertrophie des linken Ventrikels und wahrscheinlich ein Aneurysma desselben. Die Sektion zeigte ein Aneurysma der Vorderwand und der Spitze des linken Ventrikels infolge von Thrombose der Coronararterie, Ruptur des Aneurysmas.

Die Diagnose war hauptsächlich auf Grund der Perkussion (Konfiguration des Herzens) gestellt und weil die schlechte Herztätigkeit und die Dumpfheit der Töne den beschriebenen Grenzen nicht entsprach.

*Fr. Kraus* erkannte in vivo ein Aneurysma des rechten Sinus Valsalvae. Mit der Beschreibung des *Kraus*schen Falles werde ich mich nicht aufhalten, da die echten Aneurysmen der Vorhöfe und des Herzseptums nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehören. Wer von dieser sehr lehrreichen Arbeit Kenntnis nehmen will, findet sie in der Berl. Klin. Wochenschr. 1902, Nr. 50.

Der 4. Fall stammt von *M. Sternberg*. Autor ist der Ansicht, daß bei der Diagnose des Herzaneurysmas nicht nur die durchaus nicht immer sicheren, physikalischen Anzeichen, sondern auch die Anamnese in Betracht zu ziehen ist. Aus der Krankengeschichte geht die Geschichte des Herzaneurysmas, wenn es angiogenen Ursprungs ist, hervor.

Die Entwicklung eines angiogenen Aneurysmas (wobei auf Syphilis in der Anamnese geachtet werden muß) teilt *Sternberg* in folgende 4 Perioden ein: 1. Das Stadium des stenokardischen Anfalls; 2. das Stadium der epistenokarditischen Perikarditis in der Myomalacie; 3. das Stadium der scheinbaren Besserung (latente Periode des Aneurysmas); 4. das Stadium der schweren Insuffizienz des Herzmuskels.

In dem *Sternberg*schen Fall handelte es sich um einen Mann von 57 Jahren, der am 30. III. 1911 im Krankenhause aufgenommen wurde. Vor 30 Jahren hatte er ein Geschwür am Penis, das aber nach 5tägiger Behandlung abheilte. Vor 16 Jahren einen Anfall von Gallenkolik. Während der letzten 25 Jahre klagt Pat. über Husten, der häufig von retrosternalen Schmerzen und allgemeiner Schwäche begleitet ist. Im Oktober 1910 hatte Pat. einen schweren stenokardischen Anfall

mit „Gastralgie“ und motorischem Kollaps. Im Militärhospital, wohin Pat. gebracht wurde, wurde die Diagnose Perikarditis gestellt. Darauf scheinbare Besserung. Als Pat. den Militärdienst wieder aufnahm, traten Erscheinungen von Insuffizienz des Herzens auf.

Bei der zweiten Aufnahme des Pat. in das Hospital am 30. III. 1911 blasses kachektisches Aussehen, Puls 96, fadenförmig, fehlen des Herzstoßes, Vergrößerung des Transversaldurchmessers hauptsächlich nach links, dumpfe Töne, an der Spitze ein kurzes systolisches Geräusch. WaR. +. Am 8. IV. trat offenbar ein Lungeninfarkt ein. Am 11. IV. fällt die Temperatur bis zur Norm. Bis zum 16. IV. ständig sich wiederholende stenokardische Anfälle bei Nachlassen der Herztätigkeit. Am 16. IV. trat der Tod während eines Herzanfalles ein.

*Sternberg* stützte seine Diagnose auf folgende 2 Punkte: 1. Die Insuffizienz der Herzmuskulatur während der letzten Lebenszeit; 2. Perikarditis in der Anamnese. *Sternberg* hält letztere für eine epistenokardische Perikarditis infolge von Stenose der Coronararterien auf syphilitischer Grundlage. Auf seinen obenerwähnten Überlegungen, dem Vorhandensein der 4 Stadien, fußend, stellt *Sternberg* die Diagnose: „Erkrankung der Coronararterien mit chronischem partiellen Aneurysma der vorderen Herzwand“ (Fall 62).

Die Sektion[1]) ergab ein chronisches partielles Aneurysma der vorderen Wand des linken Ventrikels infolge einer überstandenen Myokarditis, eine fibröse Narbe des größten Teiles der Kammerscheidewand, einen wandständigen Thrombus im Aneurysma, Verwachsungen der vorderen Wand des linken Ventrikels mit dem Perikard, chronische Endarteriitis deformans der aufsteigenden Aorta und beider Coronararterien, einen Thrombus in einem der Äste der linken Coronararterie.

In dem gegebenen Falle lagen keine physikalischen Symptome vor, die auf ein Aneurysma der Herzkammer schließen ließen. Die Diagnose war auf Grund der stenokardischen Anamnese, der Perikarditis und der der Entwicklung eines angiogenen Aneurysmas günstigen Umstände gestellt worden.

*Christian* und *Frik* stellten die Diagnose Aneurysma der Basis des linken Ventrikels bei einer Frau von 66 Jahren hauptsächlich auf Grund des Röntgenbildes: starke Erweiterung des Herzens nach links bei hohem arteriellen Druck, verstärkter Spitzenstoß am oberen Abschnitte des Konturs des linken Ventrikels — eine stark pulsierende Ausbuchtung von 7 cm Länge und $^1/_2$ cm Höhe. Bei Drehung des Patienten um seine Achse nach rechts tritt die Ausbuchtung noch schärfer hervor. Die Kontraktionswelle geht von der Ausbuchtung zur Herzspitze.

Die Sektion ergab *ein partielles Aneurysma der vorderen Wand des linken Ventrikels*, das wegen seiner Lage bei der Durchleuchtung nicht gesehen werden konnte. Die Ausbuchtung an dem Kontur des linken

[1]) Aus dem Sektionsprotokoll wird nur das angeführt, was in unmittelbarem Zusammenhange mit dem Thema der Arbeit steht.

Ventrikels, die von den Autoren für ein Aneurysma gehalten wurde, erwies sich als begrenzte Muskelhypertrophie des linken Ventrikels. Die Autoren meinen, daß die Hypertrophie die starke Pulsation erklärt, die dem fortschreitenden Schwund der Muskulatur durchaus nicht entspricht, was sie bei der Diagnose nicht genügend beachtet haben.

Zu den angeführten Fällen muß noch der Fall von *Eppinger* beigefügt werden, der mir nur aus einem Hinweis von *Jaksch* bekannt ist. Die Arbeit selbst, die aus der Kriegszeit stammt, habe ich in Moskau nicht bekommen können. Noch ein von *Kraus* veröffentlichter Fall, bei welchem aus der betreffenden Arbeit nicht ganz klar hervorgeht, ob das Herzaneurysma intra vitam diagnostiziert worden war. Es handelte sich um einen 52jährigen Mann, bei welchem die Röntgenplatte eine hühnereigroße Ausbuchtung der Herzspitze zeigte, die sich bei der Obduktion als Aneurysma der linken Herzspitze erwies. Damit ist aber auch das Material der intra vitam diagnostizierten Fälle erschöpft. Daher ist es nicht zu verwundern, daß *Christian* und *Frick* 1922 sagen: „Das partielle Herzaneurysma nach den Ergebnissen der Palpation, Auscultation und Perkussion zu diagnostizieren, wird mit Recht allgemein als unmöglich bezeichnet.“

In meinem Falle handelte es sich um einen Mann von 48 Jahren, D. P., der am 11. II. 1925 in die Klinik aufgenommen wurde. Pat. raucht seit seiner Kindheit. Kein Alkoholabusus, keine Syphilis. Im Dezember 1923 hatte Pat. den ersten Anfall von retrosternalen Schmerzen; diese Anfälle wiederholten sich mehrere Male, am 18. I. 1925 kam es zu einem schweren stenokardischen Anfall mit Nachlassen der Herztätigkeit und einer sehr schmerzhaften akuten Leberschwellung, der keinem Mittel weichen wollte und 12 Stunden anhielt. Während der ersten 5—6 Stunden war in den Lungen kein Rasseln zu hören. Am 3. Tage entwickelte sich eine epistenokardische Perikarditis. Pat. wurde mit einer bedeutenden Erweiterung des Herzens (22 cm) nach beiden Seiten, stärker nach rechts, kaum fühlbarem Puls und sehr dumpfen Tönen in die Klinik eingeliefert. In der ersten Zeit trat eine Besserung ein, dann aber nahm die Herzschwäche immer mehr zu, und Pat. starb am 30. III. 1925. Obgleich der Puls nachließ und der Blutdruck fiel, trat während der letzten Woche *epigastrische Pulsation* bei sehr dumpfen Tönen auf, die sich bis zur Herzspitze erstreckte. Der Herzspitzenstoß selbst war kaum fühlbar.

Die *klinische Diagnose*[1]) lautete: Arteriosklerose, Sklerose der Coronararterien, Thrombose der rechten Coronararterie und der linken (?) Myomalacie des Herzens und Kardiosklerose. Beginnendes Aneurysma des Herzens. Coronarstenokardie und Herzasthma.

Die *anatomische Diagnose* (Dr. *W. Talalajeff*): Thrombose der rechten und linken Coronararterie. Starke Verengung der rechten Coronararterie und aller ihrer Äste, angefangen vom Hauptaste, wobei das Lumen stellenweise vollkommen verschlossen ist. Myomalacie der Vorderwand

[1]) Aus der Krankengeschichte und dem Sektionsprotokoll wird nur das angeführt, was Bezug auf das behandelte Thema hat.

und der Spitze des linken Ventrikels. Kardiosklerose der Wand des rechten und linken Ventrikels. Ein chronisches Aneurysma des linken und zum Teil des rechten Herzens im Anfangsstadium seiner Entwicklung. Parietale Thrombose des rechtem und linken Ventrikels, entsprechend den Herden von Myomalacie.

Die Annahme, daß ein Herzaneurysma vorliegt, war auf dem stenokardischen Anfall und der nachfolgenden Perikarditis begründet. Infolge der Thrombose der Coronararterien entwickelte sich eine Myomalacie des Herzens. Die Muskulatur des Herzens war derartig mit Bindegewebe durchsetzt, daß die Erkrankung des Herzens anatomisch als Kardiosklerose bezeichnet werden konnte. Die anatomischen Veränderungen des Herzens hatten die Erweiterung desselben und die dumpfen Töne zur Folge. Daß sich trotz der schlaffen Herzwand eine *begrenzte* Pulsation des Herzens einstellte, ließ auf die Entwicklung eines Herzaneurysmas schließen. Diese Voraussetzung wurde noch dadurch bestätigt, daß eine Stenokardie mit nachfolgender Perikarditis vorausgegangen war, was auf ein antiogenes Aneurysma schließen ließ. Auscultativ fehlten die von verschiedenen Autoren beobachteten Geräusche (s. o.) vollkommen. Die beobachtete Dumpfheit der Töne ist für das Herzaneurysma durchaus nicht pathognomisch, wohl aber für den Zustand der Herzmuskulatur.

Die folgenden 2 Fälle wurden intra vitam diagnostiziert. Der eine endete letal, und die Sektion bestätigte den von mir angenommenen Mechanismus der Entwicklung wie auch die Lokalisation des Aneurysmas. Der andere lebt noch, jedoch scheint mir die Diagnose außer allem Zweifel zu stehen. Aus bestimmten Gründen werde ich auf diesen Fall nicht weiter eingehen, ich werde ihn jedoch veröffentlichen, welcher Art der Befund der Sektion auch sein mag, wenn mir derselbe zugänglich ist.

W. B., 53 Jahre alt, Kanzleiangestellter, wurde am 27. I. 1926 in die Klinik aufgenommen. Pat. klagte über Atemnot, Husten mit Auswurf und Anfälle stenokardischer Schmerzen. *Heredität*: Der Vater starb mit 61 Jahren an Lungentuberkulose, die Mutter starb mit 60 Jahren unter paralytischen Erscheinungen. Die Mutter gebar 17 mal, Pat. ist das 1. Kind. *Anamnese*: Pat. hat mit 2 Jahren Masern, mit 5 Jahren Diphtherie, mit 7 Jahren Keuchhusten, mit 18 Jahren Gonorrhöe durchgemacht. Mit 22 Jahren erkrankte er an Syphilis und wurde im Laufe von 4 Jahren 24 (?) mal Quecksilberkuren von je 30 Einreibungen unterworfen und brauchte wiederholt Jod. Mit 26 Jahren verbrachte Pat. 9 Monate in einem Krankenhaus für Geisteskranke wegen akuter psychischer Störungen. Mit 29 Jahren Malaria, mit 30 und 31 Jahren Lungenentzündung, Fleck- und Abdominaltyphus. Mit 48 Jahren setzte die Atemnot ein, und es traten zum erstenmal schnell vorübergehende Schmerzen in der Herzgegend auf. Vom 12. I. 1926 treten schnell aufeinanderfolgende stenokardische Anfälle auf. In der Nacht vom 20. auf den 21. I. dauerte der Anfall 8 Stunden ohne Unterbrechung. Am 21. I. war die Temperatur 37,5°, am 22. I. 38,0°. Husten mit etwas Auswurf. Bei der Aufnahme in die Klinik hatte Pat. 37,6°.

*Status praesens*[1]). Lungen: Dämpfung hinten rechts und links vom unteren Winkel der Scapula an; rechts crepitierendes Rasseln vom Winkel der Scapula, links von der Mitte der Scapula an; Schmerzen in der Herzgegend; der Herzstoß ist im 5. Zwischenrippenraum schwach palpabel. Herzgrenzen (relative Dämpfung): Die obere auf der 3. Rippe, links 1 cm außerhalb der L. medio-clavicularis, rechts 4 cm rechts vom rechten Sternalrande. Transversaldurchmesser 16 cm (5 ÷ 11) bei einem Brustumfang von 101 und 97 cm (Ex- und Inspirium), einem Wuchs von 183 cm und einem Gewicht von 76,5 kg. Töne dumpf über allen Ostien. Puls 160. Blutdruck nach *R.-R.-Korotkoff* 105/70. Derbe vergrößerte Stauungsleber, untere Grenze auf der rechten L. medio-clavicularis 7 cm unterhalb des Rippenbogens.

Während des Aufenthaltes in der Klinik fiel die Temperatur des Pat. anfangs, auch verkleinerten sich die Leber und das Herz. Von Mitte März an jedoch wurde die Atemnot stärker, der Transversaldurchmesser nahm hauptsächlich nach links

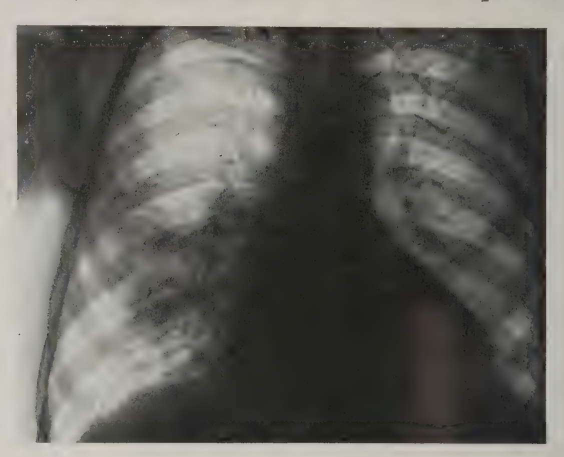


Abb. 1.

zu. Die linke Grenze erreichte die L. axillaris bei einem Transversaldurchmesser von 20 cm und wenig veränderter rechter Grenze. Die Töne waren kaum zu hören, Puls und Blutdruck sanken. Es traten Lungeninfarkte auf, und Pat. starb am 20. IV., obgleich alle möglichen Herzmittel aufs energischste innerlich, intravenös und subcutan angewandt wurden.

Die *klinische Diagnose* (ich führe nur die das Herz und die Gefäße betreffende Diagnose an): 1. Arteriosclerosis. A. Cardiosclerosis: a) Stenocardia et Asthma cardiale; b) Thrombosis art. coronariae sin. c. infarct. myocardii et aneurysma ventriculi sin.; c) Atheromatosis aortae.

B. Sclerosis art. cerebri.

*Die anatomisch-pathologische Diagnose.* (Die Sektion wurde von Dr. *W. Talalajeff* ausgeführt. Ich führe nur die das Herz und die Gefäße betreffenden Ergebnisse an). Atherosklerose. Atherosklerose der Herz- und Gehirngefäße. Arteriosklerotische Cardiosklerose. Ein organischer

---

[1]) Es wird nur das angeführt, was in direkter Beziehung zur behandelten Frage steht.

Thrombus in der linken Coronararterie. Ein mit derben geschichteten Massen gefülltes Aneurysma des linken Ventrikels. Ein wandständiger Thrombus mit cystenartiger Erweichung in der Gegend des Aneurysmas. Ein frischer Thrombus im Beginn der linken Coronararterie. Verschluß des Lumens des absteigenden Astes. Myomalacie längs dem Verlauf des absteigenden Astes der linken Coronararterie. Hypertrophie und Erweiterung des Herzens. Degeneration des Herzmuskels.



Abb. 2.

Die ganze Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels ist stellenweise stark verdünnt, stellenweise ist sie nur einige Millimeter dick. An diesen Stellen finden sich in der Wand weißliche Streifen, ferner wurden in der Wand des linken Ventrikels hellgelbe rot umrandete Bezirke beobachtet.

Die Sektion bestätigte also in jeder Weise die klinische Diagnose, wie in betreff der Thrombose der linken Coronararterie, so auch des Aneurysmas des linken Ventrikels.

Ich beabsichtige nicht die Diagnose der Thrombose der linken Coronararterie zu begründen; alle, die sich speziell für diese Frage interessieren, verweise ich auf meine Arbeit in der Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 102.

Die Diagnose der Infarkte mit nachfolgender Myomalacie und der epistenokardischen Perikarditis war auf die Dauer der Erkrankung, die wiederholten stenokardischen Anfälle, von denen einer 8 Stunden dauerte und auf die darauf folgende Temperatursteigerung bis 38,0 begründet. Perikardiales Reiben war allerdings nicht zu hören, aber man kann es ja überhaupt nur dann hören, wenn die Perikarditis an der der Auscultation zugänglichen Seite auftritt. Wenn sie dagegen in der Gegend des linken Ventrikels entsteht, der infolge seiner Lage der Auscultation wenig zugänglich ist, so kann das Reiben häufig nicht zu hören sein. In meinem oben angeführten Falle P. entstand das Aneurysma in der Hinterwand des linken Ventrikels. Wenn hier früher eine epistenokardische Perikarditis vorgelegen hat, was durchaus möglich wäre, so hätte sie auscultativ niemals festgestellt werden können. Patient W. B. wurde am 7. Tage der Erkrankung in die Klinik gebracht, die Untersuchungsergebnisse während der vorausgegangenen Zeit fehlten, daher kann die epistenokardische Perikarditis nach dem allgemeinen klinischen Bilde nur vorausgesetzt werden, wenn auch Grund genug für diese Annahme vorliegt.

Wenn der Patient nach einer sklerotischen Thrombose der Coronararterien am Leben bleibt, so bildet sich ein begrenzter ischämischer Infarkt, und das Muskelgewebe wird durch Bindegewebe ersetzt. Später entsteht an dieser Stelle entweder ein derber bindegewebiger Herd (myokarditische Schwiele), oder es entwickelt sich infolge der rhythmischen Druckveränderung innerhalb des Ventrikels während der Systole und der Diastole (s. o.) ein partielles Aneurysma des linken Ventrikels. In einzelnen Fällen, je nach dem, wie weit das Perikard an der Erkrankung beteiligt ist, entstehen Verwachsungen der perikardialen Blätter untereinander — Concretio pericardii.

In diesem Falle ließ das ganze Syndrom auf ischämische Infarkte schließen. Die sichtlich zunehmende Herzschwäche bei sinkendem Blutdruck, die trotz verschiedener Medikamente nicht aufzuhaltende Erweiterung des linken Herzens bei fast stationären Dimensionen des rechten Herzens und die völlige Dumpfheit der Töne ließen darauf schließen, daß sich infolge der ischämischen Infarkte stark dehnbare bindegewebige Herde in der Herzwand gebildet hätten, aus denen sich das Aneurysma des linken Ventrikels entwickelte.

Die bindegewebigen Herde in der Herzwand waren, wie die Sektion ergab, von verschiedenem Alter. Ein Teil derselben steht in ätiologischem Zusammenhang mit der Thrombose der linken Herzarterie. Ein anderer Teil ist älter und steht, nach der Krankengeschichte zu urteilen, mög-

licherweise im Zusammenhang mit den wiederholten Angiospasmen der Coronararterien, die sich in stenokardischen Anfällen von verhältnismäßig kurzer Dauer äußerten.

Der Status anginosus cum mejopragia cordis kann aber auch ohne Thrombose der Coronararterie vorkommen, wie verschiedene Fälle mit nachfolgender Sektion zeigen (*Gruber*, *Oberndorfer*, *Jasnitzki* u. a.).

## IV.

Ich kehre zu der in dem Titel der Arbeit gestellten Frage, ob ein Aneurysma des Herzventrikels[1]) intra vitam zu diagnostizieren ist, zurück, und ich bin der Ansicht, daß sie in vielen Fällen (nicht in allen) bejahend zu beantworten ist. Die Diagnose wird begründet auf dem Status anginosus c. mejopragia cordis mit nachfolgender Perikarditis und Myomalacie und Entwicklung von Herzinsuffizienz, trotz energischer Anwendung von Herzmitteln (weil die Muskelreceptoren für dieselben fehlen), in der Anamnese. Dabei *erweitert sich das Herz nicht gleichmäßig*, sondern vorwiegend nach einer Seite hin (meine Fälle, *Voelckers* und *Sternbergs* Fälle), je nach dem, ob der linke oder der rechte Ventrikel erkrankt ist. Die Töne sind ausnehmend dumpf. Die verschiedenen beschriebenen Geräusche, die ich persönlich nie gehört habe, entstehen offenbar im Zusammenhange mit der Konfiguration des Aneurysmas und verschiedenen Veränderungen innerhalb des Herzens, wodurch die Bedingungen für Lauterscheinungen gegeben werden. Einen verstärkten Herzstoß bei schwachem Puls habe ich einmal beobachtet; diese Erscheinung wird meines Erachtens durch Veränderungen bedingt, die nicht mit dem Aneurysma in Zusammenhang stehen (wie im Falle von *Christian* und *Frik*, wo sie durch den stark hypertropischen linken Ventrikel bei Hypertonie bedingt war), und durch die Lokalisation und den Charakter des Aneurysmas.

Unter den Symptomen der Ventrikelaneurysmen verdient die verstärkte Pulsation in der Gegend, die dem rechten Ventrikel entspricht, bei gleichzeitiger Abschwächung des Spitzenstoßes besondere Beachtung (Füllung des Herzspitzenaneurysmas mit Blutgerinnsel und in meinem Falle P. gleichzeitige Entwicklung eines Aneurysmas am rechten Ventrikel).

Die Röntgendiagnose fügte dem klinischen Bilde in allen meinen Fällen nichts Neues hinzu. Nur in den Fällen von *Jaksch-Wartenhorst* und *Christian* und *Frik* diente die Röntgenuntersuchung als Stützpunkt für die ,,wahrscheinliche Diagnose'', und im letzteren Falle führte sie, was die Lokalisation des Aneurysmas betraf, irre.

---

[1]) Ich erwähne die Aneurysmen der Vorhöfe nicht, da ich solche nicht beobachtet habe.

Die Entscheidung bringt die *klinische Analyse* des Falles.

*Sternberg* hält, wie oben erwähnt, auch die Anamnese und die allmähliche Entwicklung der Erkrankung für sehr wichtig.

Wenn ich mich auch seiner Ansicht über die Entwicklung des angiogenen Aneurysmas vollkommen anschließe, so finde ich doch, daß seine Einteilung der Krankheitsentwicklung in 4 Stadien zu schematisch ist. Das individuelle Krankheitsbild ist in jedem Falle doch so weit verschieden, daß man nicht alle Fälle in ein Schema bringen kann. In dem *Sternberg*schen Falle ließen sich diese Stadien nachweisen, dagegen fehlte in 4 von meinen Fällen das dritte Stadium ganz, während das erste, zweite und vierte derartig ineinander übergingen, daß sie sich nicht voneinander trennen ließen.

Ich bin überzeugt, daß bei einem größeren Material die verschiedensten Varianten des Verlaufes und der Semiotik der Erkrankung anzutreffen sein werden.

Auf Grund aller mir zugänglichen Daten aus der Literatur und meiner eigenen Beobachtungen komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Die Diagnose des Aneurysmas verschiedener Teile des Herzens intra vitam ist in vielen Fällen möglich.

2. Das entscheidende Moment in jedem Falle ist die klinische Analyse.

3. Bei dieser Analyse muß der Anamnese besondere Aufmerksamkeit zugewandt werden. Es kann für die Diagnose entscheidend sein, ob sich die Entstehung von Infarkten (angiogene fibröse Form) nachweisen läßt.

4. Von großer Wichtigkeit ist die Konfiguration des Herzens (Perkussion, Röntgen), d. h. die nicht selten beobachtete einseitige Erweiterung des Herzens bei Aneurysma des einen Ventrikels.

5. Häufig ist der Herzspitzenstoß schwach, während die Herzpulsation genügend kräftig ist. Dieses Symptom ist für ein Aneurysma des rechten Ventrikels charakteristisch, wird aber auch bei einem schlaffen Spitzenaneurysma bei kräftig arbeitendem rechten Ventrikel angetroffen.

6. Die Auscultation spielt keine entscheidende Rolle bei der Diagnose. Am wichtigsten ist die Dumpfheit der Töne, allerdings mit dem Vorbehalte, daß dieser Befund während der völligen Insuffizienz des Herzens erhoben wurde; wie die Töne in der Zeit relativen Wohlbefindens sind, kann ich nicht sagen, da ich keine Gelegenheit hatte, Patienten in dieser Periode zu beobachten.

7. Von großer Bedeutung ist die zunehmende Atemnot und Herzschwäche bei Erweiterung der Herzgrenzen, entsprechend dem durch das Aneurysma erweiterten Ventrikel. Charakteristisch ist hierbei der unbedeutende oder völlig mangelnde Effekt von Arzneimitteln.

8. Die Röntgenuntersuchung spielt keine entscheidende Rolle, wohl aber ist sie als Hilfsuntersuchung von Bedeutung.

9. Die Entwicklung des Krankheitsbildes ist verschieden. In einem Teil der Fälle folgt auf die Entstehung der Infarkte eine Periode relativen Wohlbefindens. In anderen Fällen fehlt diese Periode, und die Entwicklung des Aneurysmas schließt sich der Entstehung der Infarkte unmittelbar an. Meist ist der Verlauf wie folgt: Stenokardischer Anfall (Status anginosus c. mejopragia cordis), epistenokardische Perikarditis, Myomalacie des Herzens, angiogenes Aneurysma des Ventrikels.

---

## Literatur.

*Aran*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **3**. 1864. — *Arnold*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**. 1894. — *Arnoldi*, Herzkrankheiten. In Kraus' und Brugsch' spezieller Pathologie und Therapie 1925. Urban und Schwarzenberg. — *Börrich, Olaus*, Acta societatis med. Hafniensis. Arch. f. Heilkunde **4**. 1863. — *Bossu*, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1838. — *Bouillaud*, Traité clinique des maladies du coeur. Bruxelles 1836. — *Brechet, G.*, Répert. général d'anatomie physiol. et pathol. Paris 1827. — *Christian* und *Frick*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 13. — *Dionis, Pierre*, L'anatomie de l'homme etc. Paris 1705. — *Embley*, Med. journ. of Australia 1895. — *Fujinami*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**. 1900. — *Galeati, Dominicus Gusmanus*, De Bononiensi scientiarum et artium instituto atque academia commentarii IV. 1757. — *Gruber*, zitiert nach *Oberndorfer*. — *Hall, G. G.*, Edinburgh med. journ. **14**. 1903. — *Hodgson, J.*, A treatise in the diseases of arteries and veins etc. London 1815. — *Huchard*, Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte. Bd. III. Paris 1899. — *Jaksch-Wartenhorst*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **33**. 1925. — *Jasnitzki, P.*, Klinitscheskaja Medizina 1925, Nr. 36—37. — *Kasem-Bek, A.*, Zentralbl. f. inn. Med. 1897. — *Kernig, W.*, Petersb. med. Wochenschr. 1892 und Berl. klin. Wochenschr. 1905. — *Kraus, Fr.*, Berl. klin. Wochenschr. 1902; 1919, Nr. 23. — *Krehl, L.*, Die Erkrankungen des Herzmuskels. 1901. — *Lukomski, P.*, Klinitscheskaja Medizina 1925, Nr. 11. — *Marie, R.*, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris **71**. 1896. — *Marie, R.*, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris **80**. 1905. — *Marie, R.*, Thèse de Paris 1896. — *Mönkeberg, J. G.*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **14**. 1910. — *Oberndorfer*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 36. — *Pletnew, D. D.*, Russkaja Klinika 1925, Nr, 17. — *Pletnew, D. D.*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**. 1925. — *Remlinger*, Bull. méd. 1896. — *Rokitansky, C.*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Wien 1856. — *Statz, A. J.*, Zwei Fälle von chronisch partiellem Herzaneurysma. Inaug.-Diss. Berlin 1875. — *Sternberg, M.*, Pericarditis epistenocardica. Wien. med. Wochenschr. 1910. — *Sternberg, M.*, Das chronisch partielle Herzaneurysma. Leipzig und Wien 1914. — *Strauch*, Zeitschr. f. klin. Med. **41**. 1888. — *Thurnam, J.*, Med.-chirurg. Transact. **21**. 1838. — *Vetter, A. R.*, Aphorismen aus der pathologischen Anatomie. Wien 1803. — *Voelcker, A. F.*, Transact. Pathol. Soc. London **53**. 1902.

Siehe Nachtrag Seite 585.

# Studien über die Wirkung des Sauerstoffs auf den Blutdruck des Menschen.

Von
**Siegfried Lachs.**

*(Eingegangen am 19. Juli 1926.)*

Der Gegenstand, der mir zum Ausgangspunkt meiner Versuche gedient hat, betrifft Untersuchungen und Beobachtungen, die in den letzten Jahren im Hochgebirge am Menschen gemacht worden sind. Schon seit einem halben Jahrhundert haben die höhenklimato-physiologischen Erscheinungen das Interesse vieler Forscher geweckt. Und nicht nur vom Standpunkt der gefundenen Tatsachen aus gehören sie zu den interessantesten, sondern sie haben mehr oder weniger deutlich einen Beweis für die passive Anpassungsfähigkeit mancher Lebensvorgänge des Menschen an die Bedingungen seiner Umwelt erbringen können. An gesunden Menschen hat man die Untersuchungen in sehr großer Zahl ausgeführt, und diese bezogen sich fast ausschließlich auf solche Vorgänge, die beim Übergang aus dem Tiefland ins Hochgebirge wahrgenommen worden sind. Am wenigsten wurden die Veränderungen untersucht, die sich bei einem dauernden Aufenthalt im Hochgebirge eingestellt hatten. Auch am kranken Menschen, der das Hochgebirge aufsuchte, um Heilung zu finden, sind die Änderungen der Lebensvorgänge nur relativ wenig studiert worden. Das Verdienst, darin uns Quellen neuer Erkenntnis gebracht zu haben, gehört zu einem großen Teil dem jetzigen Leiter des Instituts für Hochgebirgsphysiologie und Tuberkuloseforschung in Davos *A. Loewy.*

Wenn auch bis heute die mannigfaltigen Studien der im Hochgebirge an gesunden und kranken Menschen sich einstellenden Erscheinungen uns noch keine restlose Klärung gebracht haben, und wenn auch bei diesen Untersuchungen die ursächliche Bedeutung der einzelnen Faktoren des Höhenklimas am Zustandekommen dieser Erscheinungen nicht sichergestellt werden konnte, so steht doch manches fest, was uns zur Deutung dieser Dinge einen Wegweiser gibt.

Die Wirkung des Höhenklimas tritt in einer allgemeinen Erregung und Steigerung der physiologischen Funktionen zutage. Unterschiedlich sind die vorübergehenden und die dauernden Erscheinungen zu betrachten. Erstere treten beim Übergang aus dem Tieflande ins Hochgebirge auf, letztere sind die Veränderungen bei längerem Aufenthalt.

Die vorübergehenden Wirkungen sind durchweg stärker ausgeprägt als die dauernden, die bis zu einem gewissen Grade durch Gewöhnung an die neue Umgebung teilweise oder auch ganz zum Verschwinden gebracht werden können. Letzteres braucht aber nicht der Fall zu sein, und dauernde Änderungen der Funktionen können bestehen bleiben.

Die Veränderungen, die durch dauernden oder vorübergehenden Aufenthalt im Hochgebirge am Menschen einzutreten pflegen, sind solche der Atmung, des Blutes, des Stoffwechsels und des Kreislaufs. Aus diesem Komplex geänderter physiologischer Einstellungen des Organismus greife ich die des Kreislaufs heraus, um sie einer gesonderten Besprechung zu unterziehen. Von der Wiedergabe der Pulsveränderung sehe ich ab, weil diese für das eigentliche Thema dieser Arbeit ohne Interesse ist. Hier möchte ich nur über das Verhalten des Blutdruckes im Hochgebirge berichten.

Früher glaubte man, daß eine wesentliche Beeinflussung des Blutdruckes durch das Höhenklima nicht zustande käme. Aber die Untersuchungen von *Loewy* und auch von *Großmann* haben doch gezeigt, daß der Blutdruck sehr oft eine nicht unbeträchtliche Steigerung erfahren kann. Dabei scheinen individuelle Besonderheiten eine große Rolle zu spielen, indem bei jugendlichen Personen fast nie oder nur geringe Druckerhöhung eintritt, während ältere Leute meist ganz ungewöhnliche Differenzen gegenüber dem Tiefland aufweisen.

*Loewy* berichtet über Blutdruckbestimmungen, die er in Davos, also in einer Höhe von 1550 m, an 7 Personen ausgeführt hat. Unter diesen befanden sich jüngere und ältere Leute. Schon in Davos war bei den älteren eine geringe Steigerung aufgetreten, die sich an einem 1000 m höher gelegenen Ort (Muottas Muraigl, 2450 m) nicht unwesentlich verstärkte. Die jüngeren Leute zeigten in Davos gar keine oder nur geringe Steigerung, an dem höher gelegenen Muottas Muraigl war diese jedoch deutlicher geworden.

Auffallend war nun die Wirkung der Sauerstoffzufuhr auf den Blutdruck. Der Blutdruck sank in den Fällen, bei denen durch das Höhenklima auch eine Steigerung eingetreten war. Er wurde um so stärker herabgedrückt, als er auch stärker gesteigert war. Bei den Personen aber, bei denen in der Höhe keine Steigerung ihres Blutdruckes zu verzeichnen war, blieb er durch Sauerstoffatmung unbeeinflußt.

*Loewy* glaubt nun, daß Sauerstoffmangel, — auch schon in mittleren Höhen, — im Vasomotorenzentrum einen Reiz auf dieses ausübe, wodurch eine Blutdrucksteigerung veranlaßt würde. Und zu dieser Annahme ist er wohl berechtigt. Denn schon bei ganz kurzer Sauerstoffam ung kommt es zu einer Herabsetzung des Blutdruckes bis auf den normalen Wert.

Auf die Ausblicke, die sich aus seinen Befunden auf krankhafte Zustände, speziell auf arteriosklerotische ergeben, geht *Loewy* nicht ein. Aber er fragt, ob nicht auch im Tieflande manche Fälle von sog. gutartiger Hypertonie, wie sie bei älteren Leuten zur Beobachtung kommen, mit einem Sauerstoffmangel im Vasomotorenzentrum zusammenhänge, bedingt durch mangelhafte oder mangelhaft gewordene Tätigkeit der Capillaren im Vasomotorenzentrum. Durch Sauerstoffatmung könne diese Frage in diesem oder jenem Sinne gelöst werden.

In Anlehnung an diese *Loewy*sche Frage, ob und inwieweit die Möglichkeit bestände, manche Fälle von sog. gutartiger Hypertonie, d. h. ohne objektiven Befund an Herz und Nieren bei älteren Leuten zur Beobachtung kommende Blutdrucksteigerung, die auch der essentiellen gleichzusetzen ist, durch Sauerstoffinhalation in irgendeiner Weise zu beeinflussen, d. h. eine Drucksenkung zu erzielen, habe ich mir die Aufgabe gestellt, Untersuchungen darüber vorzunehmen. Ja, ich habe diese Fragestellung noch erweitert, indem ich nicht nur den Blutdruck des essentiellen Hypertonikers nachgeprüft habe, sondern auch die evtl. Beeinflussung des Druckes bei der durch organische Veränderungen hervorgerufenen Hypertonie, so bei Atherosklerose, Nierenschädigungen, bei Herzaffektionen, Erkrankungen, die gewöhnlich mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypertension einhergehen. Auch Gesunden, und darunter verstehe ich hier alle solche, die direkt oder indirekt keine Schädigung des Kreislaufsystems und der Nieren aufwiesen, habe ich Sauerstoff appliziert. Das waren Patienten, die fast sämtlich an einer chronischen Lungentuberkulose litten und eine geringe Hypotonie hatten.

Zur Beurteilung meiner durchgeführten Versuche möchte ich noch folgendes hervorheben:

Die Messungen des Drucks wurden kurze Zeit vor, mehrmals während und nach der Sauerstoffapplikation vorgenommen und immer unter gleichbleibenden Bedingungen. Den Druck längere Zeit vor der Inhalation zu messen, war meines Erachtens für meine Zwecke unnötig; denn bekannt ist, daß beim Gesunden sowohl und erst recht beim Kranken eine Konstanz des Druckes nicht statt hat. Schwankungen in mehr oder weniger weiten Grenzen sind physiologisch; sind doch psychische Erregungen, körperliche Anstrengungen Vorgänge, die unter Umständen den Blutdruck gewaltig beeinflussen können. Gerade dies hat *P. Fleischmann* ganz kürzlich wieder in einer Arbeit über den hohen Blutdruck besonders hervorgehoben. Selbst exzessiv gesteigerte Blutdruckwerte fallen innerhalb weniger Tage auf normale oder annähernd der Norm gleichkommende Zahlen ab, so daß man fast an fehlerhafte Messungen zu glauben geneigt wäre. Hier sei unbedingt an die Mitwirkung eines funktionellen Momentes am Zustandekommen der Hypertonie zu denken.

Wie stark gelegentlich die psychische Abhängigkeit des Blutdruckes sein kann, ergibt sich aus folgender Beobachtung: *Liebermeister* sah bei einer sehr psycho-labilen Patientin im Klimakterium einen Blutdruck von 200 mm Hg in Hypnose innerhalb weniger Minuten auf 120 mm Hg absinken. Auch *Siebeck* hält die Hypertonie zunächst wenigstens für eine rein funktionelle durch abnorme Einstellung des Vasomotorenzentrums bedingte Erkrankung. Das ginge mit Sicherheit aus den großen Schwankungen des Blutdruckes hervor.

Die Forderung *Goldscheiders*, den Druck nur im Ruhezustand des Patienten zu bestimmen, habe ich dadurch zu befolgen gesucht, daß ich die Patienten längere Zeit vor jeder Sauerstoffapplikation ruhen ließ und dann im Ruhezustand die Druckmessung bzw. die Sauerstoffinhalation vornahm. Die psychische Erregung, die durch den Anblick der Maske und der Sauerstoffbombe sich natürlicherweise verstärkte, konnte ich so beeinflussen, daß ich dem Patienten die Ungefährlichkeit klarmachte und ich ihm gewöhnlich vor der ersten Medikation eine Probemenge Sauerstoff gab.

Um meine Ergebnisse richtig bewerten zu können, habe ich die Patienten je 2—5 mal durchgeprüft. Ich konnte damit praktisch den Faktor ,,psychische Erregung" der eine Steigerung des Druckes ausmachen könnte, und damit Scheinergebnisse gewonnen worden wären, ausschließen. Als definitive Ergebnisse rechne ich die Werte, die ich von der zweiten Sauerstoffapplikation erzielte. Ich gab im Durchschnitt 15 Minuten Sauerstoff, pro Minute 3 Liter, in kürzeren oder längeren Intervallen von 1—8 Tagen Dauer. Die Vornahme der Versuche verlegte ich nach Möglichkeit in die gleiche Tageszeit. Die Ergebnisse sind alle in mm Hg angegeben. Es wurde nur der systolische Druck bestimmt. Außerdem wurde bei den meisten Fällen noch Puls- und Atmungsfrequenz registriert. Die beobachteten Werte gaben keine eindeutigen Ausschläge und werden daher in dieser Arbeit nicht angeführt.

Ich gebe nun die gewonnenen Resultate meiner Untersuchungen in Form von Tabellen wieder.

*Tabelle 1.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 30 Min. $O_2$ | 2 Min. später |
|---|---|---|---|---|---|---|
| a | 210 | 198 | 192 | 192 | — | 210 |
| b | 185 | 198 | 205 | 195 | — | — |
| c | 202 | 195 | 190 | 183 | — | 203 |
| d | 210 | — | — | — | 195 | 210 |

Tabelle 1 stellt die Blutdrucktabelle eines 63jähr. Mannes dar, dessen Beschwerden durch eine Arthritis deformans hervorgerufen wurden. Zeichen von krankhaften Veränderungen sonstiger Organe, besonders des Herzens und der

Nieren wurden nicht gefunden, so daß diese Form der Hypertonie als gutartige bezeichnet werden muß. Aus vorstehenden Tabellen ist ersichtlich, daß bei der 1. Sauerstoffmedikation schon eine deutliche Differenz zwischen dem Anfangs- und dem Endwert des Blutdruckes vorhanden ist. 2 Minuten nach Weglassung des Sauerstoffes geht der Druck sofort wieder auf den Anfangswert herauf. Die 2. Applikation ergibt gegenüber der 1. eine Steigerung von 10 mm, während die 3. und 4. Inhalation wiederum größere Unterschiede im Sinne einer Senkung des Druckes ergeben.

Auf das Verhalten der Tension während der Sauerstoffapplikation mache ich noch besonders aufmerksam. Die Druckschwankungen sind in sehr vielen Fällen zu beobachten. Es kommt über anfängliche Steigerungen des Druckes zu einem Abfallen des Druckes.

*Tabelle 2.*[1])

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 156 | 153 | 154 | 155 |
| b | 145 | 144 | 147 | 145 |

Vorstehende Tabelle 2 stammt von einem 58jähr. Manne. Die Diagnose essentielle Hypertonie wurde von der medizinischen Poliklinik in Düsseldorf gestellt. Ich bekam den Patienten erst zu einer Zeit in Sauerstoffbehandlung, als durch die übliche Hypertoniebehandlung mit Pharmaka, unter denen ich das neuerdings sehr beliebte Nitroskleran anführe, der Blutdruck schon eine ziemliche Senkung erfahren hatte. Man ersieht aber aus der Tabelle, daß eine weitere Druckerniedrigung durch Sauerstoff nicht stattgefunden hat. Weitere Untersuchungen an essentiellen Hypertonikern konnte ich nicht ausführen, weil bei der Seltenheit der Erkrankung nur diese Patienten zur Verfügung standen.

*Tabelle 3.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ | Nach 30 Min. $O_2$ | 1 Min. später |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | 242 | 238 | 234 | 230 | — | — | 242 |
| b | 238 | 238 | 238 | 238 | 238 | — | 238 |
| c | 230 | — | — | — | — | 222 | 230 |
| d | 225 | — | — | — | — | 210 | 225 |

Tabelle 3 stammt von einer 46jähr. Patientin mit Nephrosklerose. Die 1. Inhalation ergibt eine Differenz von über 10 mm, die 2. gar keine Senkung, die 3. eine solche von 8 mm, die 4. 15 mm. Auch hier ist nach Fortlassen des Sauerstoffes ein sofortiger Anstieg auf den Anfangswert zu beobachten gewesen.

[1]) Dieser Patient wurde mir von der medizinischen Poliklinik in Düsseldorf (Prof. Dr. *Boden*) durch Herrn Dr. *Wankell* bereitwilligst zur Verfügung gestellt, wofür hier bestens gedankt sei.

*Tabelle 4.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ | Nach 25 Min. $O_2$ | Nach 30 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | 176 | 175 | 177 | 175 | 176 | 176 | 176 |
| b | 198 | — | 195 | 195 | 194 | 198 | 195 |
| c | 190 | 195 | 199 | 199 | — | — | — |

Tabelle 4 ist die Tabelle eines 16jähr. jungen Mannes mit chronischer Nephritis. Aus ihr ist ersichtlich, daß hier überhaupt keine Beeinflussung des Druckes stattgefunden hat. Die 3. Sitzung ergibt sogar eine Steigerung des Druckes von 9 mm. Eine Senkung nach Fortlassen der Maske trat aber auch nicht ein.

*Tabelle 5.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 25 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 215 | 215 | 214 | 213 | — |
| b | 195 | — | — | 190 | 195 |

Eine 57jähr. Frau mit einem mittelschweren Diabetes mellitus und einem Vitium cordis, das zu Stauungserscheinungen, wie Stauungsbronchitis geführt hat, Man ersieht aus der Tabelle, daß irgendeine Beeinflussung des Blutdruckes nicht erzielt wurde.

*Tabelle 6.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | 1 Min. später | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 175 | — | 160 | 180 Husten-anfall | — |
| b | 145 | 135 | 140 | — | 135 |

Die 66jähr. Patientin leidet an Altersbronchitis mit starkem Husten und Emphysem. Bei der 1. Sauerstoffgabe wurde eine anfängliche Senkung erzielt. Während eines schweren Hustenanfalles steigt der Druck sofort wieder, sogar über seinen Anfangswert um 5 mm an. Die 2. Inhalation zeigt eine Senkung von 10 mm. Weitere Versuche wurden bei dieser Patientin unterlassen, weil die durch den Sauerstoff hervorgerufene forcierte und tiefe Atmung einen dauernden Anlaß zu starken Hustenanfällen bildete und sich auch subjektives Verschlechtern des Zustandes der Patientin einstellte.

*Tabelle 7.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ | Nach 25 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| a | 155 | 152 | 151 | 150 | — | — |
| b | 160 | — | 158 | 155 | 155 | 155 |

Tabelle 7 stammt von einem 63jähr. Invaliden mit Nephrosklerose. Beide Sitzungen ergeben eine Senkung von 5 mm. Pat. wurde aus der Behandlung entlassen, weshalb keine weiteren Untersuchungen vorgenommen werden konnten.

*Tabelle 8.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 153 | 153 | 150 | 153 | 153 |
| b | 153 | 151 | 150 | 150 | 153 |

Hier handelt es sich um eine 45jähr. Patientin mit der klinischen Diagnose Lues cerebri, deren Blutdruck etwas über die Norm gesteigert ist. Ein Absinken des Druckes nach Sauerstoff wurde nicht beobachtet.

*Tabelle 9.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 140 | 140 | 135 | 140 | — |
| b | 120 | 125 | 125 | 123 | 124 |
| c | 130 | 128 | 122 | 123 | — |

Ein Myodegeneratio cordis mit einem Pulsus irregularis hatte zu Stauungslunge geführt. Die Druckmessung ergibt keinen genauen Wert, da offenbar durch die Herzinsuffizienz starke Druckschwankungen in ganz kurzen Intervallen hervorgerufen wurden, die auch während und nach der Sauerstoffatmung anhielten. Ein genaues Ergebnis war also nicht möglich. Demgegenüber empfand der Pat. schon nach der 1. Sitzung eine deutliche subjektive Erleichterung seines Zustandes, die längere Zeit hindurch anhielt. Die Atmung wurde freier und die leichte Cyanose verschwand vollkommen. Pat. verlangte immer wieder nach Sauerstoff.

*Tabelle 10.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 30 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 136 | 133 | 130 | 133 | — |
| b | 135 | 135 | 138 | 140 | 140 |

Tabelle 10 stellt die Blutdruckaufzeichnung eines 50jähr. Patienten dar, der wegen eines Magenleidens in die Klinik aufgenommen werden mußte. Die 1. Darreichung von Sauerstoff läßt keine Veränderung des Druckes erkennen, während die 2. nach 30 Minuten Sauerstoff ein leichtes Ansteigen zeigt.

*Tabelle 11.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ | Nach 30 Min. $O_2$ | 1—2 Min. später |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | 117 | 115 | 116 | 115 | — | — | 117 |
| b | 117 | — | 117 | — | 116 | 117 | 117 |
| c | 120 | 116 | 114 | 110 | — | — | 120 |

Tabelle 11 ist das Ergebnis bei einem an einer allerdings ohne Hypertonie einhergehenden chronischen Nephritis erkrankten 35jähr. Mannes. Während die

beiden ersten Darreichungen keinerlei Veränderung der Tension aufweisen, ergibt die 3. Applikation eine Senkung von 10 mm. Auch hier konnte ich nach Aussetzen der Inhalation einen sofortigen Anstieg auf den Anfangswert beobachten.

*Tabelle 12.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ |
|---|---|---|
| a | 170 | 170 |

Die 12. Tabelle eines 82jähr. Mannes, der wegen eines Bronchialasthmas in Behandlung genommen wurde, zeigt keine Senkung des Druckes. Hier gab ich nur 5 Minuten Sauerstoff, weil ich durch die Erfahrung mit Fall 6 belehrt und mit Rücksicht auf das hohe Alter des Pat. eine Verschlimmerung des Zustandes des Pat. vermeiden mußte. Eine weitere Sauerstoffgabe war mir unmöglich, da Pat. kurze Zeit nachher an einem asthmatischen Anfall ad exitum kam.

*Tabelle 13.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | Nach 20 Min. $O_2$ | Nach 25 Min. $O_2$ | Nach 30 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | 125 | 125 | 122 | 123 | 124 | — | — |
| b | 125 | — | 126 | 125 | 126 | 125 | 127 |

Tabelle 13 stellt das Resultat bei einem 53jähr. an Otitis media erkrankten Manne dar. Keine Veränderung des normalen Druckes habe ich erzielt.

*Tabelle 14.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 133 | 136 | 140 | 140 |
| b | 135 | 139 | 140 | 139 |
| c | 130 | 130 | 131 | 132 |

Fall 14. Hier wurde bei dem 17jährigen, an einem Herzfehler mit Stauungslunge erkrankten Mädchen bei allen 3 Sauerstoffgaben eine geringe Drucksteigerung hervorgerufen.

*Tabelle 15.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 110 | 110 | 110 | 110 |
| b | 110 | 111 | 110 | 110 |
| c | 105 | 106 | 105 | 107 |

Tabelle 15. Eine 18jährige, an chronischer Lungentuberkulose erkrankte Patientin, bei der ein künstlicher Pneumothorax angelegt war. Die 3 Sitzungen zeigen keine Differenz gegenüber dem Anfangswert.

*Tabelle 16.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 117 | 117 | 115 | 117 |
| b | 115 | 112 | 115 | 115 |
| c | 115 | 113 | 115 | 113 |
| d | 115 | 113 | 113 | 115 |

Tabelle 16. Dasselbe ist auch der Fall bei der vorstehenden Tabelle 16, die von einer 22jährigen, ebenfalls an Lungentuberkulose erkrankten Patientin mit artifiziellem Pneumothorax stammt.

*Tabelle 17.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 115 | 115 | 113 | 120 |
| b | 115 | 110 | 112 | 115 |

Die vorstehende 17. Tabelle stellt das Resultat bei einem an doppelseitiger Lungentuberkulose erkrankten 21jährigen Patienten dar. Dieser Patient hatte einen doppelseitigen Pneumothorax, der auf der rechten Seite artifiziell angelegt und auf der linken Seite durch Ersatz des aufgetretenen Exsudats durch Luft bei offener Pleurapunktion entstanden war. Die 1. Applikation ergibt eine Steigerung von 5 mm, während bei der 2. trotz anfänglicher Senkung die Tension konstant blieb. Irgendwelche subjektive oder objektive Veränderungen, etwaige unangenehme und unerwünschte Nebenerscheinungen durch die Sauerstoffatmung wurde beim Pat. mit der hochgradig eingeschränkten Atmungsoberfläche nicht wahrgenommen.

*Tabelle 18.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | 1 Min. später |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 120 | 120 | 113 | 108 | 120 |
| b | 120 | 115 | 110 | 110 | 120 |
| c | 118 | 116 | 118 | 118 | 118 |
| d | 120 | 121 | 120 | 120 | 120 |

Tabelle 18 ist die Tabelle einer ebenfalls an Tuberculosis pulmonum erkrankten 29jähr. Patientin (auch künstlicher Pneumothorax). Die Pat. erhielt 4mal Sauerstoff. In den beiden ersten Fällen erzielte ich eine Senkung von 12 bzw. 10 mm. 1 Minute nach Unterbrechung der Inhalation trat Wiederanstieg des Druckes auf den Ursprungswert ein. Bei den beiden nächsten Sitzungen ist kein Unterschied gegenüber dem Anfangswert festzustellen.

*Tabelle 19.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 120 | 118 | 116 | 108 |
| b | 110 | 110 | 110 | 110 |
| c | 120 | 117 | 118 | 118 |

Bei Tabelle 19, die die Aufzeichnung des Blutdruckes einer gleichfalls an Tuberkulose erkrankten 30 jährigen Patientin darstellt, ist nach der 1. Inhalation ein Sinken von 12 mm, bei der 2. und 3. keine Änderung zu konstatieren.

*Tabelle 20.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ | 1—2 Min. später |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 110 | 104 | 100 | 100 | 110 |
| b | 100 | 95 | 92 | 90 | 100 |
| c | 110 | 100 | 100 | 100 | 110 |

Tabelle 20. Diese Tabelle stammt von einer 23jährigen tuberkulösen Patientin. Man ersieht daraus die 3malige Senkung des Blutdruckes von 10 mm. Nach Fortlassen des Sauerstoffes ist der Druck schon nach 1—2 Minuten wieder auf alter Höhe.

Die folgenden Tabellen stammen auch sämtlich von Patienten mit chronischer Lungentuberkulose, meist mit künstlichem Pneumothorax.

*Tabelle 21.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 120 | 118 | 117 | 117 |
| b | 118 | 110 | 110 | 110 |
| c | 120 | 118 | 120 | 118 |

Tabelle 21 ist die Tabelle einer 18jähr. Patientin. Nur die 2. von 3 Inhalationen zeigt eine Senkung von 8 mm.

*Tabelle 22.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 105 | 115 | 105 | 105 |
| b | 105 | 105 | 105 | 103 |

Tabelle 22 stammt von einer 23jähr. Patientin. Eine Veränderung war hier nicht wahrzunehmen.

*Tabelle 23.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 100 | 100 | 100 | 100 |
| b | 103 | 103 | 103 | 103 |
| c | 107 | 103 | 105 | 105 |

Fall 23. Bei der 24jähr. Patientin zeigt sich bei der Sauerstoffdarreichung keine Änderung des Blutdruckes.

*Tabelle 24.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 115 | 113 | 112 | 115 |
| b | 110 | 110 | 110 | 110 |

Fall 24. Auch hier, bei einem 35jähr. Patienten keine Veränderungen. Ebenso ergeben sich keine Unterschiede bei Fall 25 (19 Jahre alt) und bei Fall 26 (62 J. alt).

*Tabelle 25.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 110 | 110 | 110 | 110 |
| b | 110 | 105 | 106 | 106 |

*Tabelle 26.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 120 | 120 | 120 | 120 |

Im Gegensatz zu den beiden letzten Fällen zeigt die nächste Tabelle, die von einem 45jähr. Manne stammt, bei den 2 ersten Medikationen von Sauerstoff eine Senkung von 6 und 11 mm, während die 3. Medikation keine nennenswerte Differenz ergibt.

*Tabelle 27.*

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | Nach 15 Min. $O_2$ |
|---|---|---|---|---|
| a | 115 | 115 | 111 | 109 |
| b | 113 | 110 | 103 | 102 |
| c | 105 | 105 | 102 | 102 |

Die zahlenmäßige Zusammenstellung des durch die Sauerstoffatmung veränderten, das heißt erniedrigten und erhöhten, und des unveränderten, unbeeinflußten Blutdruckes ergibt folgendes Bild:

| Senkung | Steigerung | Unbeeinflußt |
|---|---|---|
| 12 mal | 5 mal | 27 mal |

Betont sei auch hier nochmals, daß ich, um nur jede Möglichkeit einer nicht zugunsten des Sauerstoffes eingetretenen Drucksenkung auszuschalten, die Ergebnisse der ersten, von den meist mehrmals durchgeführten Untersuchungen unbeachtet gelassen habe. Ich lasse aus gleichem Grunde auch die ersten Fälle von gesteigertem oder unbeeinflußtem Blutdruck unberücksichtigt.

Auf die beiden Altersgruppen verteilt, ich trenne zwischen Leuten unter 40 Jahren und Leuten über 40 Jahren, erhält man das folgende Bild:

| Unter 40 Jahren | | | Über 40 Jahre | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Senkung | Steigerung | Unbeeinflußt | Senkung | Steigerung | Unbeeinflußt |
| 5 mal | 3 mal | 22 mal | 7 mal | 2 mal | 5 mal |

Während ich noch mit der Niederschrift meiner Untersuchungen beschäftigt bin, kommt mir die erst kürzlich erschienene, von *H. Simon*

verfaßte Arbeit zu Gesicht, die sich mit gleichem Thema beschäftigt. Um zu dieser Arbeit und seinen gewonnenen Resultaten Stellung nehmen zu können und ich die kritische Auswertung meiner Versuche durch Gegenüberstellung beider Arbeiten vornehmen möchte, sei es mir gestattet, eine kurze Übersicht über die *Simon*sche Arbeit und hauptsächlich deren Ergebnisse anzuführen.

*Simon* gibt zunächst einen historischen Überblick über die Entwicklung der Sauerstofftherapie. Schon *Lender* und *Waldenburg* machten Versuche, den Sauerstoff in die Therapie einzuführen. Aber erst die Beobachtungen *Ernst von Leydens* brachten die in Deutschland bald wieder in Vergessenheit geratene, aber in vielen anderen Ländern noch in Blüte stehende Sauerstofftherapie zu neuem Ansehen, indem die klinische Verwertbarkeit und die theoretische Begründung zur Sauerstoffinhalation untersucht wurden. Diese Ära der Sauerstofftherapie fiel in das letzte Drittel des vergangenen Jahrhunderts. Die einzelnen Autoren kamen aber oft zu stark widersprechenden Resultaten. Bei allen möglichen Krankheitszuständen bediente man sich der Sauerstofftherapie, so war es in erster Linie bei Vergiftungserscheinungen, dann bei Herzkrankheiten, Blutkrankheiten und anderen mehr. Auch die verschiedenartigsten Erkrankungen zeitigten verschieden günstige Resultate. So erzielte man die besten Resultate bei Vergiftungs- und dyspnoischen Zuständen, während man z. B. bei Blutkrankheiten fast gar keine Wirkung sah.

Natürlich hat sich im Laufe der Entwicklung zur modernen Medizin das Anwendungsgebiet für den Sauerstoff hochgradig einschränken müssen. Das Feld für die heutige therapeutische Anwendung des Sauerstoffs sind fast ausschließlich asphyktisch-dyspnoische Zustände, wie sie gar nicht so selten bei Chloroform- und Äthernarkosen und manchen Vergiftungen mit bestimmten Gasen in Erscheinung treten. Und hier kann der Sauerstoff tatsächlich lebensrettend wirken.

Die ersten, von *Simon* durchgeführten Fälle, sind Normalfälle. Ich stelle das Ergebnis tabellarisch zusammen und verwende dazu unter Weglassung der Angabe der diastolischen Druckwerte die *Simon*sche Originalzusammenstellung:

| | RR | Nach 5 Min. $O_2$ | Nach 10 Min. $O_2$ | 10 Min. später | 20 Min. später |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 115 | 115 | 110 | 115 | 115 |
| 2. | 130 | 132 | 130 | 130 | 130 |
| 3. | 120 | 120 | 120 | 120 | 125 |

In Übereinstimmung mit *Loewy* war selbst bei ein- oder mehrmaliger Inhalation und oft länger als 10 Minuten ausgeführt, eine Beeinflussung des normalen Blutdruckes nicht zu erzielen.

Bei der 2. Versuchsreihe sind Einzelversuche an Patienten mit erhöhtem Blutdruck angestellt, von denen einige in folgender Tabelle zusammengefaßt sind.

| | RR | Nach | RR | | RR | | RR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Arteriosklerose | 210 | 6 Min. $O_2$ | 190 | 30 Min. spät. | 200 | 20 Min. spät. | 185 |
| 2. Lues . . . . | 210 | 5 Min. $O_2$ | 185 | 45 Min. spät. | 199 | 120Min. spät. | 190 |
| 3. Ang. pectoris . | 170 | 8 Min. $O_2$ | 150 | 30 Min. spät. | 155 | — | — |
| 4. Ang. pectoris . | 190 | 5 Min. $O_2$ | 185 | 10 Min. spät. | 185 | 90 Min. spät. | 185 |
| 5. Präurämie . . | 210 | 10 Min. $O_2$ | 210 | 10 Min. spät. | 210 | 20 Min. spät. | 210 |

Es ist also aus vorstehender Tabelle zu ersehen, daß in den ersten 3 Fällen Blutdrucksenkung, sogar bis zu 25 mm Hg. erzielt wurde, die auch noch nach längere Zeit wahrzunehmen gewesen war. Die nicht so starke Senkung, wie bei *Loewy*, erklärt sich *Simon* aus dem Umstande, daß bei den von *Loewy* Untersuchten die Blutdruckerhöhung durch das Hochgebirgsklima in ganz kurzer Zeit hervorgerufen wurde und daher auch wieder leichter beeinflußbar sei. Ferner sei zu erwähnen, daß diese 3 ersten Fälle eine Beeinträchtigung ihrer Nierenfunktion zeigten.

Gegenüber diesen positiven Ergebnissen der 3 ersten Fälle zeigen Fall 4 und 5, bei denen ebenfalls eine Niereninsuffizienz vorlag, keine Senkung. Eine Erklärung zu dieser Erscheinung gibt Simon nicht und begnügt sich nur mit einem Hinweis auf diese Tatsache.

Noch an 3 weiteren Fällen zeigt *Simon* eine erzielte Drucksenkung, deren Resultate in Form von Kurven wiedergegeben sind. Diese Patienten waren starke Hypertoniker, und teils schon im hohen Alter. Bei dem ersten Fall handelt es sich um einen Patienten mit Herzmuskelschwäche auf arteriosklerotischer Basis, der im dekompensierten Zustande ins Krankenhaus kam. Beim zweiten Fall handelt es sich um eine 70 jährige Frau mit Coronarsklerose und Anfälle von Angina pectoris. Der 3. Fall ist eine 49 jährige Patientin, die kurze Zeit vor dem Versuch einen leichten apoplektischen Insult, vermutlich auf luetischer Grundlage durchmachte.

Alle 3 Patienten wiesen nach Sauerstoff eine noch nach 14 Tagen feststellbare deutliche Blutdrucksenkung auf, die mit großer subjektiver Erleichterung einherging.

*Simon* hebt ausdrücklich hervor, daß diese günstige Beeinflussung nicht in allen von ihm untersuchten Fällen zu sehen gewesen sei. Er glaubt aber, die eingetretene Druckerniedrigung unbedingt auf die Sauerstofftherapie zurückführen und als einen Erfolg dieser ansehen zu müssen.

Das Resumé aus seinen Versuchen ist die Beobachtung einer mehr oder weniger langanhaltenden subjektiven und auch objektiven Besserung durch langsames Absinken des krankhaft erhöhten Blutdruckes und der Glaube, im Sauerstoff ein wertvolles Unterstützungsmittel in der Behandlung der Hypertonie zu besitzen, das, zuträglicher als unsichere

medikamentöse Therapie, dem Patienten im Hause überlassen werden kann, was außerdem den Vorzug besitzt, keine erhöhten Ausgaben für den Kranken zu bedeuten.

Auch zur Vornahme seiner Untersuchungen durch die Feststellungen *Loewys* angeregt, so ist doch in deren Durchführung und Anordnung gegenüber meinen Versuchen ein etwas verschiedener Weg eingeschlagen worden. *Simon* geht von der Tatsache aus, daß bei Prüfung blutdrucksenkender Mittel immer wieder Einzelmessungen in Abständen von Tagen oder Wochen angegeben werden, daß aber diese Messungen nur dann den Anspruch auf klinische Verwertbarkeit haben könnten, wenn diese bei der Abhängigkeit der Tension von so vielen, zum Teil schon oben angeführten Faktoren, immer unter gleichbleibenden Bedingungen auf längere Zeit hinaus, mehrmals täglich, vor und nach Verabfolgung des Medikamentes durchgeführt würden. *Simon* hat demnach den Blutdruck mehrmals am Tage, auch vor, dann aber auch während und besonders auch längere Zeit nach der Darreichung von Sauerstoff gemessen. Ich habe demgegenüber die Messung nur ganz kurze Zeit vorher, und damit meine ich in der jeder Sauerstoffmedikation voraufgehenden Ruhezeit des Patienten vorgenommen. Warum ich das tat, habe ich schon begründet. Zur Be- und Verwertung können jedenfalls die dann gefundenen, immer zwischen gewissen Grenzen pendelnden Druckwerte nicht herangezogen werden.

Anders stelle ich mich zu der Druckmessung in der Zeit nach der Inhalation. Ich unterließ die Blutdruckbestimmung in dieser Zeit, weil ich ein Anhalten der Sauerstoffwirkung, auch nur mehr als 2 Minuten post inhalationem in keinem einzigen Falle beobachten konnte. Schon öfters habe ich auf diese Tatsache aufmerksam gemacht. Sie stellt ein Analogon zu der bei Kohlensäureatmung ähnlichen Erscheinung dar. Wie aus vielen Kohlensäureversuchen, wie sie zum Beispiel von *Mathison* an Katzen und von *Cobet* an Menschen vorgenommen wurden, bekannt ist, tritt in jedem Falle eine Steigerung des Druckes ein, deren Dauer aber nur äußerst kurz ist. Dieser Vorgang fand auch seine Bestätigung in einem von mir an einem völlig gesunden Menschen (Dr. *Liebermeister*) mit normalem Blutdruck angestellten Versuch mit Kohlensäure. Ich nahm dazu konzentrierte Kohlensäure. Die Versuchsanordnung geschah unter den gleichen Kautelen wie bei den Sauerstoffversuchen. Schon nach der 1. Minute Kohlensäureatmung war eine Steigerung von 135 auf 165 mm Hg eingetreten, die sich nach 2 Minuten schon auf 175 mm Hg erhöhte. Eine nochmalige Kohlensäureatmung zeigte dasselbe. Nach $2^1/_2$ Minuten war hier eine Steigerung auf 180 mm Hg zu verzeichnen. Eine längere Ausdehnung erschien mir bedenklich, da sich bei der Versuchsperson schon Anzeichen von Dyspnöe bemerkbar machten. Was ich in jedem der beiden Versuche beobachten konnte,

war das eben so schnelle Verschwinden der Kohlensäurewirkung. Diese war nach spätestens 2 Minuten vollkommen vorüber, der normale Druck in gleicher Zeit wieder erreicht. Auch die Sauerstoffwirkung verschwindet sehr rasch wieder.

Zur Erklärung des wieder sofortigen Verschwindens des Sauerstoffs aus dem Blute berufe ich mich auf schon jahrzentealte Untersuchungen. Der Sauerstoff wird im Blute vom Hämoglobin chemisch locker gebunden zu dem säureartigen Oxyhämoglobin; es ist aber nicht einfach absorbiert. Es kann, von minimalen, praktisch unwesentlichen Mengen abgesehen, keine größere Menge Sauerstoff vom Blute aufgenommen werden. Immer kann nur soviel Sauerstoff absorbiert werden, als Oxyhämoglobin gebildet wird, bis also alles Hämoglobin mit Sauerstoff gesättigt ist. Und selbst dieses Maximum der Sättigung ist noch in schlechter Luft vorhanden, ja selbst noch ein annäherndes bei einem Sauerstoffgehalt der Luft von nur 12 Vol. % Sauerstoff. Eine größere Sättigung ist demnach auch nicht bei reiner Sauerstoffatmung zu erwarten. Die Folge davon ist eine sofortige Wiederabgabe des über das Optimum hinaus zugeführten Sauerstoffs. Als Beleg dafür könnte die chemische Untersuchung der in die Maske expirierten Luft, welche man durch Schlauchleitung in irgendeinen Behälter führen kann, dienen. Wie nun die bei einzelnen Fällen von *Simon* beobachtete langanhaltende Wirkung des Sauerstoffs zu erklären ist, ob sie etwa auf die mehrere Male am Tage durchgeführte Sauerstoffatmung zurückzuführen ist, ist vorerst nicht ohne weiteres zu entscheiden. Dazu bedarf es weiterer spezieller Untersuchungen, die sich auf diesen Punkt der Sauerstoffwirkung beziehen. Jedenfalls hebe ich hier nochmals hervor, daß ich eine derartige Wirkung des Sauerstoffs an keinem von meinen 27 Patienten sah.

Auch mit dem rein zahlenmäßigen Ergebnis der Drucksenkung habe ich nicht den Erfolg, wie *Simon* ihn gehabt, zu verzeichnen. *Simon* hat in mehreren Fällen bis zu 30 mm — bei vielen nicht veröffentlichten hat er Senkung um etwa 20—30 mm Hg gesehen — feststellen können. Ich habe eine solch große Druckdifferenz nicht einmal zu sehen Gelegenheit gehabt. Nur 2 Patienten wiesen den höchsten von mir erzielten Wert von 18 und 15 mm auf. Der bei ihnen nochmalig vorgenommene Versuch ergab aber dann nur eine geringe Senkung. (Fall und Tab. 1 und 3). Im Durchschnitt hielten sich die gefundenen Werte zwischen 5 und 10 mm. Die unter 5 sich bewegenden Zahlen durfte ich dabei außer acht lassen, weil bei der palpatorisch ausgeführten Meßmethode kleine Fehler nicht ganz zu umgehen sind. Wird doch auch das Wiederauftreten des Pulses individuell verschieden wahrgenommen. Die Erscheinung der Steigerung des Druckes durch Sauerstoffatmung hat *Simon*, seiner Arbeit gemäß, nicht beobachtet; sie wird dagegen von *Loewy* und *Grossmann* öfters erwähnt. Ich erkläre mir dieses Phänomen

als rein mechanisch durch Anstrengung entstanden, und beobachtet habe ich es nur mit einer Ausnahme bei den Patienten (Fall und Tab. 10, 14), bei denen durch Sauerstoffatmung eine Druckerniedrigung nicht eintrat. Die Maskenatmung kann bei manchen, doch hier meist geschwächten, bettlägerigen Patienten eine erhöhte Anforderung an den Organismus stellen. Sie kann also sehr wohl anstrengend sein. In diesem oder jenen Fall wurde mir auch solches vom Patienten mitgeteilt. Die Steigerung ging aber nie über einen Wert von 5—10 mm hinaus.

Wenn ich jetzt einen Versuch mache, eine Erklärung für die von mir beobachtete Sauerstoffwirkung auf den Blutdruck des Menschen zu geben, so bin ich mir bewußt, daß diese Erklärung niemals eine vollständige und restlos bewiesene sein kann. Ich darf mich aber bei diesem Versuch auf *Loewy* stützen, der die Höhenklimahypertonie durch einen lokalen Sauerstoffmangel im Vasomotorenzentrum erklärt. Nach ihm ist die Blutdrucksteigerung und die Erregung des Vasomotorenzentrums, durch die diese zustande kommt, durch Sauerstoffmangel bewirkt. Denn Sauerstoffatmung setzt in wenigen Minuten den hohen Blutdruck auf den Tieflandswert hinab. Er stellt sich das so vor, daß die Herabsetzung der Sauerstoffspannung im Blutplasma in der Höhe zu einem ungenügenden Sauerstoffübertritt durch die Capillaren des Vasomotorenzentrums führt und in diesem die Erregung und damit die Blutdrucksteigerung veranlaßt. Daß gerade ältere Leute sie zeige, hänge wohl damit zusammen, daß hier die Capillaren weniger durchlässig geworden sind.

Auf meine Beobachtungen übertragen, kann ich wohl hier an einen ähnlichen oder gar gleichen Vorgang denken. Es besteht sehr wohl die Möglichkeit, daß auch in der Ebene bei älteren Leuten ein lokaler Sauerstoffmangel im Vasomotorenzentrum eine, wenn auch nur vorübergehende, kurz dauernde Blutdrucksteigerung hervorrufen kann, die durch Sauerstoffatmung wieder zu beeinflussen ist, und welche der aus anderer Ätiologie entstandenen aufgepfropft sein kann, ohne daß sie isoliert in Erscheinung tritt. Warum sollte die Durchlässigkeit der Capillaren bei älteren Leuten nur in einer bestimmten Höhe beeinträchtigt sein?! Die große Labilität des Druckes und die leichtere Beeinflußbarkeit durch Sauerstoff habe ich und auch *Simon* bei älteren Patienten durchaus wahrnehmen können (Fall und Tab. 1, 3, 6, 7 und Zusammenstellung Seite 404). Ebenso ist es denkbar, daß eine Beeinflussung des gesteigerten Blutdrucks durch Sauerstoff bei diesen Leuten nicht immer stattzufinden braucht.

Größere Schwierigkeit erfordert die Deutung der Senkung des normalen oder leicht hypotonischen Drucks. Die Senkung fand meist bei den Patienten statt (Fall und Tab. 18, 20 21, 27), die eine mehr oder weniger große Einschränkung ihrer Atmungsfläche aufwiesen. Darin kann aber nicht der Grund liegen. Denn bei einer Verkleinerung der

Lungenoberfläche, etwa durch Parenchymerkrankung der Lungen, wird zwar zu wenig Luft bei der Atmung mit dem Blute in Berührung gebracht, aber die Luftmenge reicht zur fast völligen Sättigung des Blutes mit Sauerstoff, der persistierenden Lungenoberfläche entsprechend noch aus, so daß ein Sauerstoffmangel im Organismus nicht eintreten kann. Die Blutmenge, die durch die verkleinerte Lunge hindurchgeht, ist ja dann auch vermindert. Leitet man nun reinen Sauerstoff zu, so wird man auch nichts erreichen, da das Optimum der Sättigung des Blutes mit Sauerstoff auch hier schon vorhanden ist. Könnte man bei allen diesen Patienten eine Senkung durch reinen Sauerstoff beobachten, das heißt dann, bestände eine Hypertonie, so dürfte man wohl an einen Sauerstoffmangel denken. Aber die Tatsachen sprechen dagegen. Viele an Tuberkulose erkrankte Patienten weisen eine leichte Hypotonie auf, die von manchen Ärzten in der Prognosestellung verwertet wird. Der von vorneherein erniedrigte Blutdruck bei den meisten Pneumothorax-Patienten ist insofern der Beachtung wert, als *v. Schrötter* auf der klimatologischen Tagung in Davos 1925 die Vermutung ausgesprochen hat, die künstliche Gasbrust könne vielleicht durch Verringerung der Atmungsfläche eine ähnliche Wirkung ausüben, wie der Sauerstoffmangel der Hochgebirgsluft. Eine Stütze für seine Annahme ergibt sich aus meinen Beobachtungen nicht. Es ist aber auch sehr gut möglich, daß in solchen Fällen von eingetretener Blutdrucksenkung nach Sauerstoffatmung der Sauerstoff gar nicht in seiner chemisch-physikalisch wirksamen Eigenschaft seinen Nutzen ausübt, sondern daß ein lokaler Reiz durch reinen Sauerstoff die Erfolge vermittelt.

Zur völligen Klärung all dieser Beobachtungen sind noch eingehendste Untersuchungen notwendig, die ich hiermit zur Ausführung empfehlen möchte. Ich begnüge mich weiter mit einem Hinweis auf die eingetretene Drucksenkung bei solchen Patienten, die einer anderen Krankheit wegen (also nicht wegen Lungenkrankheit) zur Krankenhausbehandlung kamen.

Der bei einigen von mir durchgeführten Fällen erfolgten Drucksteigerung habe ich schon Erwähnung getan und eine Erklärung dazu zu geben versucht (Fall und Tab. 4, 10, 14).

Wenn ich das Fazit aus meiner Arbeit ziehe — diese dient ja letzten Endes dazu, einen Ausblick auf die evtl. mögliche Verwendbarkeit in der Klinik und in der Praxis zu geben — und wenn ich vor allen Dingen die verhältnismäßig sehr dürftigen Erfolge betrachte, dann komme ich zu der Überzeugung, daß der Sauerstoff nur einen ganz beschränkten Platz in der Behandlung der Hypertonie einnehmen kann. Berichten die älteren Autoren über teilweise günstige Resultate mit der Sauerstofftherapie, so gebe ich zu bedenken, daß in früherer Zeit der Sauerstoff niemals zur Behandlung des gesteigerten Blutdrucks angewandt worden ist. Er kann höchstens dazu dienen, und darin gehe ich mit *Simon*

konform, ein Unterstützungsmittel in der Behandlung der Hypertonie zu sein. Auf die sonstigen Maßnahmen und auf die übrige Therapie, Diät, Ruhe, kann in keinem einzigen Falle verzichtet werden. In der breiten Praxis ist die Sauerstofftherapie nur kaum oder gar nicht durchführbar.

## *Zusammenfassung.*

1. In manchen Fällen von gesteigertem Blutdruck tritt bei Sauerstoffatmung eine Senkung ein. Diese Senkung ist aber nur sehr gering,

2. kann man zuweilen bei Menschen mit normalem oder auch gesteigertem Blutdruck eine geringe Steigerung durch Sauerstoffatmung beobachten. Die Steigerung geht aber nicht über einen Wert von 5—10 mm hinaus,

3. ist in manchen Fällen von Lungentuberkulose von ganz geringer Hypotonie eine weitere Drucksenkung durch Sauerstoff wahrzunehmen.

4. Bei der Niedrigkeit der Werte sowohl für die Steigerung als die Senkung des Blutdrucks ist sehr daran zu denken, ob nicht in manchen Fällen andere Einflüsse als der Sauerstoff für dieses Verhalten verantwortlich sind.

5. Der Sauerstoff ist nicht dazu berufen, einen breiten Raum in der Behandlung der Hypertonie einzunehmen.

6. Auf die übrige Therapie kann in keinem einzigen Fall verzichtet werden.

7. Die Sauerstofftherapie ist in der breiten Praxis kaum durchführbar.

## Literatur.

[1]) *Loewy, A.*, Neuere Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie im Höhenklima. Zeitschr. f. d. ges. physik. Therapie **29**, Heft 5. — [2]) *Loewy, A.*, Beiträge zur Physiologie des Höhenklimas. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **207**, Heft 5/6. — [3]) *Großmann, M.*, Über den Blutdruck im Hochgebirge. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, Heft 1. 1925. — [4]) *Fleischmann, P.*, Der hohe Blutdruck. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 50 und 51. — [5]) *Goldscheider*, Die essentielle Hypertonie. Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie 1921, S. 1. — [6]) *Siebeck*, Beurteilung und Behandlung Kranker mit hohem Blutdruck. Klin. Wochenschr. **5**, 193. 1925. — [7]) *Aron*, Über Sauerstoffinhalation. Berl. klin. Wochenschr. **37**. 1901 und **38**, 951. — [8]) *Mathison*, Blutdrucksteigerung bei Kohlensäureatmung, vorgenommen an Katzen. Journ. of physiol. **42**, 283. 1911. — [9]) *Cobet*, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Blutdrucksteigerung und Dyspnöe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**, Heft 4, S. 253. — [10]) *Simon, H.*, Die Beeinflussung des Blutdruckes durch Sauerstoff. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 40.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *N. Ortner.*)

# Untersuchungen über den Chlorstoffwechsel bei Sekretionsstörungen des Magens.

Von

Dr. **Gottfried Holler,** Dr. **Josef Blöch** und Dr. **Johann Vecsler.**

## IV. Mitteilung.

*(Eingegangen am 3. Juni 1926.)*

Nach Beobachtungen, die wir nach künstlicher Einführung von Dünndarminhalt in den Magen machen konnten[1]), und deren Resultate jedenfalls Gesetze vorstellen, die auch bei natürlichem Rückfluß aus dem Dünndarm Gültigkeit haben müssen, wollen wir in dieser Mitteilung der Frage nach dem Vorkommen und der Bedeutung des Rückflusses von Darminhalt aus dem Duodenum in den Magen an praktischen Beispielen nähertreten. Jedenfalls zeigen schon unsere Vorversuche in der vorausgehenden Mitteilung, daß der Schluß auf stattgehabten Duodenalrückfluß in den Magen bereits aus dem qualitativen Chlorbilde in entnommenen Mageninhaltsproben bis zu einem gewissen Grade möglich ist, daß aber eine solche Beurteilung immerhin nicht so einfach ist, wie sich das *Leschke* und *Rotschild* vorstellen. Letzterer schreibt hierzu: Durch Abziehen des Chlors, der Gesamtsalzsäure von den Gesamtchloriden werden die Neutralchloride erhalten, „die uns das genaue Studium der Neutralisation bzw. des Rückflusses (*Leschke*) ermöglichen". Nach unserer Auffassung, die durch das Resultat unserer Vorversuche wohl belegt erscheint, können wir nur einen geringen Bruchteil der im Mageninhalt nachweisbaren Chloride als solche durch Neutralisation mit Duodenalflüssigkeit entstandene Neutralchloride anerkennen.

*Holler* hat nach Vaccineurininjektionen einen Sturz der Magensäure bis ins Defizit bei hochbleibenden Gesamtchlorwerten beobachten können. Wir wissen weiter, daß durch Proteinkörperinjektionen Spasmen zur Lösung kommen, und es ist damit der Gedanke naheliegend, daß der so nach Vaccineurininjektionen erzielte Säureabfall bei ge-

[1]) III. Mitteilung, Wien. Arch. f. inn. Med. **12**. 1926.

öffnetem Pylorus durch Neutralisation der Säure mit Duodenalflüssigkeit zustande kommt. *Holler* hat aber die Ansicht ausgesprochen, daß es sich um ein tatsächliches Versiegen der Salzsäuresekretion durch Insuffizienz des Drüsenapparates, also um eine echte, sozusagen funktionelle, kurzdauernde Achlorhydrie oder Hypochlorhydrie handelt. *Holler* begründete seine Ansicht damit, daß bei den von ihm beobachteten Fällen zur Zeit des Säureabfalls ein Rückfluß von Duodenalinhalt nicht nachzuweisen war. Wir wollen nun an die Entscheidung dieser Frage mit der in unseren Versuchen mit künstlicher Zuführung von Duodenalinhalt gewonnenen größeren Erfahrung neuerdings herantreten.

*Fall 1.* P. L., 28jähr. Patient mit röntgenologisch und klinisch sichergestelltem Ulcus duodeni, das später auch zur Operation kam. Die Operation bestätigte den Befund. Wir bringen zunächst eine bei fraktionierter Magenausheberung in der bekannten Weise ohne Vaccineurin gewonnene Säurekurve dieses Falles in Tabelle 1. Wir müssen erwähnen, daß diese Untersuchung etwa 2 Wochen nach Abschluß eines Röntgenbestrahlungsturnus des Magens durchgeführt worden war. Rückfluß von Duodenalinhalt läßt sich nur aus den Resultaten einer Mageninhaltsprobe ermitteln. In der 80. Minute des Versuches tritt Gelbfärbung auf. Von Fermenten ist Diastase nachweisbar und es erfolgt ein starker Sturz der Säuren, für die freie Salzsäure ins Defizit bei wenig verringertem Gesamtchlorwert. In der 10 Minuten später gewonnenen Probe ist Duodenalinhalt noch nachweisbar und haben die Gesamtchlor- und Säurewerte noch einen Anstieg gegen den Befund vor dem Rückfluß erfahren. Wir haben also ein Resultat vor uns,

*Tabelle 1.*

| Vor | | | 10 Min. | 20 Min. | 30 Min. | 40 Min. | 50 Min. | 60 Min. | 70 Min. | 80 Min. | 90 Min. | 100 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 114 | 7. XI. 25 | 1 | 52 | 84 | 104 | 108 | 108 | 108 | 108 | 100 | 114 | 106 | MI = 240 ccm |
| 10 | 200 ccm | 2 | 22 | 38 | 40 | 40 | 34 | 28 | 30 | 6 | 32 | 12 | |
| 0 | Aqua dest. | 3 | 20 | 34 | 38 | 32 | 26 | 22 | 24 | 0 | 24 | 8 | |
| | per os | 4 | | | | | | | | *GD* | *GD* | | |

*Tabellenerklärung:* In Zeile 1 unserer Tabellen sind die Werte des Gesamtchlors in Titereinheiten (Bestimmung nach *Volhard*) angegeben, in Zeile 2 die Werte für die Gesamtsalzsäure. Sie wurde durch Titration mit Lackmus ermittelt. In Zeile 3 stehen die Werte für die freie Salzsäure; ihre Bestimmung erfolgte mit Dimethylamioloazobenzol. In Zeile 4 findet sich die Beimengung von Schleim und Bestandteilen des Duodenalinhalts verzeichnet. Leergelassene Rubriken bedeuten negativen Befund; *S* = Schleim, *D* = Diastase, *T* = Trypsin, *G* = gallige Verfärbung, *P* = Pepsin. In Zeile 5 sind bei den Versuchen mit Vaccineurin (Tabelle 4, 5 und 6) die Temperaturen eingetragen. In den Tabellen 5 und 6 finden wir eine doppelte Zeitangabe. Die oben stehende bezieht sich auf die Zeit nach der Verabfolgung des Vaccineurins, die darunter befindliche auf die Zeit nach der Magenfüllung, die bei diesen Fällen zeitlich nach der Vaccineurininjektion erfolgte. Sonst führen unsere Tabellen in der Rubrik „Anmerkung“ die Bezeichnung MI für die Gesamtmenge der fraktioniert ausgeheberten Mageninhaltsproben.

*Tabelle 2*

| Vor | | | 10 Min. | 20 Min. | 30 Min. | 40 Min. | 50 Min. | 60 Min. | 70 Min. | 80 Min. | 90 Min. | 100 Min. | 110 Min. | 120 Min. | 130 Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 106 | 16. XI. 25 | 1 | 50 | 54 | 72 | 72 | 82 | 98 | 96 | 102 | 100 | 102 | 92 | 100 | 84 |
| 14 | Vaccineurin | 2 | 12 | 18 | 18 | 19 | 12 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 12 |
| 0 | ($\frac{1}{50}$) intraven. | 3 | 10 | 14 | 14 | 14 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | + 200 ccm Aq. dest. per os | 4 | | | | | | | | | | | | | |

wie es unseren Beobachtungen bei künstlich eingeführtem Duodenalinhalt in den Magen entspricht. In der 100. Minute sind ebenfalls die Säurewerte niedrig, Duodenalflüssigkeit läßt sich aber im Magen nicht nachweisen und konnten wir nur sehr schwer noch 9 ccm Mageninhalt erhalten. Wir stehen also am Ende der Sekretion und ist es wohl wahrscheinlich, da Chlor- und Salzsäurekonzentration gleichzeitig abnehmen, daß die niedrigen Säurewerte durch ein Abflauen der spezifischen Drüsenfunktion hier zu erklären sind. Die Kurve präsentiert danach einen leicht ermüdbaren asthenischen Sekretionstypus nach *Simnitzky*; ebenso wie die Chlor- erlischt auch die Saftsekretion ziemlich rasch.

Vergleichen wir nun mit dem Resultat dieser Tabelle den Befund in Tabelle 2. Es handelt sich um den gleichen Versuch an demselben Patienten 9 Tage später unter Einwirkung von Vaccineurin, das in einer Dosis von $^1/_{50}$ intravenös gleichzeitig mit dem Probetrunk verabfolgt wurde. Da fällt vor allem auf, daß in Tabelle 10 die Säure- und Chlorwerte langsamer ansteigen, als wir es beim Versuch ohne Vaccineurinwirkung konstatieren konnten. Das steht, speziell was die Gesamtchlorwerte anlangt, zunächst im Gegensatz mit dem Befund, den *Holler* bei dem in der letzten Mitteilung besprochenen Fall erhoben hat, dort handelte es sich aber um einen hochgradig hyperaciden Magen, hier um einen durch die Röntgenbestrahlung geschwächten Magendrüsenapparat. Wir sind geneigt, diese schlechtere, verzögerte Chlorausscheidung nach Vaccineurin diesem Umstande zuzuschreiben. Mit verlangsamtem, aber andauerndem Anstieg des Gesamtchlors sehen wir jedoch die Salzsäure für $^3/_4$ Stunden aus dem Magen verschwinden. Der Abfall der Säure beginnt in der 50. Minute und schreitet ganz allmählich fort. Es ist auffallend, daß dieses Verschwinden der Säure aus dem Magen noch zu einer Zeit erfolgt, wo ein Temperaturanstieg nicht konstatiert werden konnte, wohl aber gab Patient damals andauernd ein leichtes Kältegefühl an. Während der Zeit der Anacidität ist viel Schleim in den Magenproben, ein Befund, der sich mit den von *Holler* gemachten Angaben in der vorausgehenden Mitteilung deckt. Für ein Vorhandensein von Duodenalinhalt im Magen war zur selben Zeit kein Befund zu erheben. In der Probe der 120. Minute ist wieder Säure im Magen, in der der 130. Minute auch die freie Säure wieder leicht positiv, und von da ab steigen die Säurewerte weiter an. Erst in der 180. Minute beginnt der Anstieg der Temperatur, ohne daß sich dabei eine Einwirkung auf Säure- und Chlorkonzentration im Mageninhalt konstatieren ließ. In der 200. Minute ist die Säure auf dem Höchstwert von 36, hält sich hier durch fast 1 Stunde und fällt unter leichten Schwankungen wieder auf einen Tiefpunkt ab, während der Gesamtchlorwert, nachdem er die Höhe 116 erreicht hat, andauernd dort bleibt. Während der ganzen Zeit besteht hohe Temperatur. Im ganzen verläuft die Sekretion unter der Vaccineurinwirkung stark prolongiert.

Wenn man diesen Verlauf der Säurekurve betrachtet, so macht es den Eindruck, als ob die schon spontan erfolgenden Schwankungen

(Fortsetzung).

| 140 Min. | 150 Min. | 160 Min. | 170 Min. | 180 Min. | 190 Min. | 200 Min. | 210 Min. | 220 Min. | 230 Min. | 240 Min. | 250 Min. | 260 Min. | 270 Min. | 280 Min. | 290 Min. | 300 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 92 | 98 | 100 | 100 | 100 | 104 | 108 | 106 | 108 | 106 | 116 | 116 | 116 | 116 | 116 | 116 | 114 | MI = |
| 16 | 16 | 16 | 16 | 18 | 30 | 36 | 36 | 34 | 36 | 36 | 30 | 28 | 28 | 14 | 14 | 14 | 383 ccm |
| 6 | 10 | 10 | 8 | 12 | 20 | 26 | 26 | 24 | 26 | 28 | 22 | 18 | 20 | 3 | 2 | 2 | |

der Salzsäure (im Zusammenhang jedenfalls mit der von *Boldyreff* betonten periodischen Arbeit des Verdauungsapparates) unter der Vaccineurinwirkung tiefer werden. Es handelt sich also sicher um ein vorübergehendes Versagen der Magendrüsenfunktion. Dementsprechend finden wir auch im Verlaufe der ganzen Tabelle nirgends ein Zeichen für Bestandteile des Duodenalinhaltes angegeben. Dieser Magen ist also imstande, entgegen der Auffassung *Boldyreffs*, mit eigenen Mitteln den Säuregrad seines Inhaltes bedeutend herabzusetzen und braucht hierzu nicht unbedingt die Hilfe des Pankreassekretes.

*Fall 2.* G. K., 51 jähr. Mann mit Ulcus pyloricum und chronischer Pankreatitis. Tabelle 3 bringt dazu eine ziemlich hochgradige Hyperacidität mit langsam ansteigender Säurekurve, die ihren Höhepunkt erst sehr spät erreicht (prolongete Digestion nach *Rehfuß*). Das qualitative Chlorbild zeigt von der 130. Minute ab für das Chlor der Säure dauernd Werte über 50% des Gesamtchlors, einmal sogar 52,5%. Rückfluß von Duodenalinhalt läßt sich im Verlaufe des Versuches 2 mal beobachten. In der 7. Minute ist Diastase vorhanden und tritt eine leichte Gelbfärbung auf. Diese hält noch in der folgenden Probe, 1 Minute später, leicht an. In der Probe der 7. Minute konstatieren wir gleichzeitig ein leichtes Fallen der Säurewerte. Der in der 15. Minute gewonnene Mageninhalt ist wieder etwas gelblich und ebenso der der 17. Minute. Die Fermente sind beide Male negativ. Eine nachweisbare Einwirkung auf das Chlorbild ist durch diesen Rückfluß, der wahrscheinlich nur aus Galle bestanden hat, nicht erfolgt.

Wir haben bei dem Patienten am 2. XI. 1925, also 3 Tage später, denselben Versuch unter Einwirkung von Vaccineurin durchgeführt. Patient erhielt frühmorgens nüchtern nach Füllung des Magens mit 200 ccm Aqua destillata Vaccineurin (1 : 50) zunächst in der schwächsten gebräuchlichen Dosierung intravenös. Wir müssen hervorheben, daß auf diese Injektion hin nur subfebrile Temperaturen 3 Stunden später aufgetreten sind, daß aber eine stürmische Allgemeinreaktion mit Schüttelfrost und Fieber bis 40°, wie wir es bei Vaccineurininjektionen gewöhnlich beobachten können, nicht erfolgte. Wir verweisen darauf, daß eine derartige Apyrexie nach intravenösen Proteinkörperinjektionen bei Fällen mit chronischer Pankreatitis von uns regelmäßig zu beobachten war. Das Verhalten des Chlors im Magensaft zeigt Tabelle 4. Duodenalrückfluß ist wiederholt zu konstatieren. Von der 108. Minute ab ist länger anhaltende Gelbfärbung da und gleichzeitig Diastase nachweisbar. Im allgemeinen fallen die Säurewerte unter der Vaccineurinwirkung niedriger aus, als es in Tabelle 3 der Fall war. Der höchste Gesamtsalzsäurewert ist in dieser langen Tabelle 51, früher 90; der Gesamtchlorwert erreicht in Tabelle 4 gleich hohe Werte wie in Tabelle 3. Die niedrigsten Säurewerte fallen auf die 158., 168. und 178. Minute und sind sicher durch Duodenal-

Tabelle 3. *G. K., 51 Jah*

| Vor | | Nach 2 Min. | Nach 4 Min. | Nach 5 Min. | Nach 6 Min. | Nach 7 Min. | Nach 8 Min. | Nach 9 Min. | Nach 11 Min. | Nach 13 Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 128 | 28. XI. 25 1 | 98 | 62 | 62 | 68 | 70 | 70 | 70 | 76 | 78 |
| 60 | 200 ccm 2 | 40 | 21 | 24 | 28 | 26 | 30 | 32 | 38 | 38 |
| 58 | Aqua dest. 3 | 38 | 20 | 22 | 27 | 24 | 28 | 28 | 36 | 36 |
| | per os 4 | | | | | D*G* | *G* | | | |

Tabelle 4. *G. K., 51 Jah*

| Vor | | Nach 2 Min. | Nach 4 Min. | Nach 5 Min. | Nach 6 Min. | Nach 7 Min. | Nach 8 Min. | Nach 10 Min. | Nach 13 Min. | Nach 18 Min. | Nach 23 Min. | Nach 28 Min. | Nach 38 Min. | Nach 48 Min. | Na[…] 58 M[…] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 120 | 2. XI. 25 1 | 32 | 32 | 42 | 50 | 58 | 60 | 66 | 78 | 104 | 108 | 106 | 106 | 110 | 11[…] |
| 46 | Vaccineurin 2 | 10 | 12 | 16 | 22 | 22 | 27 | 31 | 28 | 48 | 51 | 46 | 48 | 46 | 51 |
| 42 | I ($\frac{1}{50}$) intravenös 3 | 9 | 8 | 14 | 20 | 21 | 26 | 30 | 24 | 46 | 50 | 42 | 46 | 45 | 4[…] |
| | u. 200 ccm Aqua 4 | | | | | | | | D*G* | D*G* | | | | | |
| | dest. per os 5 | 3.69 | | | | | | | | | | | | | 36.[…] |

Tabelle 5. *G. K., 51 Jahr*

| Vor Aqua | 6. XI. 25 Vaccin. / Aqua | Nach 95 Min. / 3 Min. | Nach 100 Min. / 5 Min. | Nach 103 Min. / 8 Min. | Nach 105 Min. / 10 Min. | Nach 107 Min. / 12 Min. | Nach 110 Min. / 15 Min. | Nach 112 Min. / 17 Min. | Nach 113 Min. / 18 Min. | Nach 115 Min. / 20 Min. | Nach 117 Min. / 22 Min. | Nach 120 Min. / 25 Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 122 | 6 Uhr 30 Min. 1 | 72 | 60 | 64 | 66 | 66 | 68 | 66 | 78 | 74 | 78 | 80 |
| 50 | Vaccin. 2 | 26 | 16 | 18 | 26 | 24 | 24 | 30 | 34 | 34 | 34 | 34 |
| 32 | $I_3$ ($\frac{1}{20}$) intraven. 3 | 22 | 12 | 16 | 22 | 20 | 22 | 26 | 30 | 30 | 32 | 30 |
| *G* | 8 Uhr 5 Min. 4 | *G* | *G* | *G* | *G* | D*G* | D*G* | *G* | *G* | *G* | *G* | *G* |
| 36.5 | 200 ccm Aqua dest. per os 5 | | | | | | | | | | | 36.7 |

Tabelle 6. *G. K., 51 Jahre*

| Vor Aqua | Vaccin: / Aqua: | Nach 100 Min. / 10 Min. | Nach 110 Min. / 20 Min. | Nach 120 Min. / 30 Min. | Nach 130 Min. / 40 Min. | Nach 140 Min. / 50 Min. | Nach 150 Min. / 60 Min. | Nach 160 Min. / 70 Min. | […] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 118 | 20.11.25, 7 Uhr 1 | 60 | 60 | 80 | 104 | 126 | 126 | 122 | 1[…] |
| 32 | Vaccin. $II_1$ ($\frac{1}{10}$) 2 | 20 | 14 | 26 | 35 | 70 | 64 | 64 | |
| 26 | intravenös 3 | 16 | 8 | 20 | 27 | 56 | 57 | 60 | |
| DT*G* | u. 8 Uhr 30 Min. 4 | DT*G* | DT*G* | DT*G* | DT*G* | DT*G* | DT*G* | DT*G* | D[…] |
| 36.2 | 200 ccm Aqua dest. per os 5 | | | 36.5 | | | 36.7 | | |

*lcus pyloricum.*

| Nach 17 Min. | Nach 22 Min. | Nach 27 Min. | Nach 37 Min. | Nach 47 Min. | Nach 57 Min. | Nach 67 Min. | Nach 77 Min. | Nach 87 Min. | Nach 97 Min. | Nach 107 Min. | Nach 117 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 94 | 120 | 108 | 114 | 114 | 114 | 118 | 112 | 124 | 124 | 124 | 124 | MI = 332 ccm |
| 48 | 59 | 64 | 56 | 62 | 72 | 72 | 75 | 82 | 90 | 82 | 78 | |
| 44 | 56 | 62 | 52 | 58 | 70 | 70 | 70 | 78 | 84 | 76 | 74 | |
| G | | | | | | | | | | | | |

*Ilcus pyloricum.*

| ach 78 Min. | Nach 88 Min. | Nach 98 Min. | Nach 108 Min. | Nach 118 Min. | Nach 128 Min. | Nach 138 Min. | Nach 148 Min. | Nach 158 Min. | Nach 168 Min. | Nach 178 Min. | Nach 188 Min. | Nach 198 Min. | Nach 208 Min. | Nach 218 Min. | Nach 228 Min. | Nach 238 Min. | Nach 248 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 116 | 114 | 110 | 106 | 106 | 114 | 108 | 116 | 110 | 116 | 114 | 114 | 114 | 124 | 118 | 120 | 120 | MI = 446 ccm |
| 47 | 46 | 44 | 42 | 40 | 37 | 42 | 36 | 28 | 25 | 36 | 16 | 36 | 45 | 36 | 38 | 38 | 34 | |
| 44 | 42 | 40 | 36 | 32 | 26 | 30 | 27 | 17 | 18 | 32 | 14 | 32 | 35 | 32 | 30 | 32 | 30 | |
| | | | *G*D | *G*D | *G* | D*G* | D*G* | D*G* | D*G* | D*G* | D*G* | D*G* | D | | | | | |
| | | | | 36.6 | | | | | | 37.4 | | | 37.7 | | | | 37.6 | |

*Ulcus pyloricum.*

| Nach 135 Min. 40 Min. | Nach 145 Min. 50 Min. | Nach 155 Min. 60 Min. | Nach 165 Min. 70 Min. | Nach 175 Min. 80 Min. | Nach 185 Min. 90 Min. | Nach 195 Min. 100 Min. | Nach 205 Min. 110 Min. | Nach 215 Min. 120 Min. | Nach 225 Min. 130 Min. | Nach 235 Min. 140 Min. | Nach 245 Min. 150 Min. | Nach 255 Min. 160 Min. | Nach 265 Min. 170 Min. | Nach 275 Min. 180 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 100 | 84 | 100 | 100 | 106 | 110 | 114 | 124 | 120 | 120 | | | 120 | 122 | | MI = 474 ccm |
| 44 | 44 | 48 | 44 | 44 | 40 | 46 | 48 | 54 | 50 | 54 | 56 | 50 | 46 | 52 | |
| 42 | 42 | 46 | 40 | 36 | 36 | 40 | 42 | 52 | 46 | 52 | 52 | 46 | 42 | 44 | |
| *G* | *G* | *G* | D*G* | D*G* | D*G* | D*G* | *G* | *G* | D*G* | D*G* | *G* | *G* | *G* | *G* | |
| | 36.8 | | | | 37.1 | | 37.3 | | | | 37.2 | | | 37.2 | |

*Ulcus pyloricum.*

| Nach 180 Min. 90 Min. | Nach 190 Min. 100 Min. | Nach 200 Min. 110 Min. | Nach 210 Min. 120 Min. | Nach 220 Min. 130 Min. | Nach 230 Min. 140 Min. | Nach 240 Min. 150 Min. | Nach 250 Min. 160 Min. | Nach 260 Min. 170 Min. | Nach 270 Min. 180 Min. | Nach 280 Min. 190 Min. | Nach 290 Min. 200 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 124 | 128 | 128 | 120 | 124 | 122 | 120 | 122 | 124 | 122 | 120 | 124 | MI = 479 ccm |
| 67 | 66 | 66 | 64 | 66 | 56 | 50 | 50 | 44 | 50 | | 76 | |
| 62 | 61 | 62 | 58 | 58 | 52 | 32 | 36 | 32 | 40 | | 48 | |
| | | | | | D*G* | D*G* | DT*G* | DT*G* | D*G* | | | |
| 37.2 | | | 37.3 | | | 37.8 | | | 37.7 | | | |

rückfluß mitbedingt. Aber nur dieser flüchtige Tiefstand der Säurewerte erfolgt durch Neutralisation, das dauernde Untenbleiben der Säure ist der Verringerung der spezifischen Drüsenfunktion unter der Proteinkörperwirkung zuzuschreiben. Was die Saftsekretion anlangt, so verläuft diese unter Vaccineurinwirkung gewonnene Kurve wesentlich prolongierter (mehr als doppelt so lang) als die vorausgehende. Die Salzsäurekurve dagegen zeigt jetzt eine persistierende niedrigere Acidität, die nur zeitweise (durch Duodenalrückfluß bedingte) tiefergehende Unterbrechungen erfährt.

Am 6. XI. wird derselbe Versuch mit einer gesteigerten Dosis von Vaccineurin (1 : 20) wiederholt. Das Resultat bringt Tabelle 5. Es ist diesmal in allen Proben eine leichte Gelbfärbung zu verzeichnen, in vielen auch Diastase positiv. Die Gesamtchlorwerte erreichen die alte Höhe, die Säurewerte sind wesentlich niedriger als im 1. Versuch, etwas höher als im vorausgehenden Versuch. Wieder fehlt eine stärkere Fieberreaktion. Mit der Verabfolgung des Probewassers und der fraktionierten Ausheberung desselben wurde diesmal erst 1 Stunde nach der Vaccineurininjektion begonnen. Der Typus der Säurekurve kennzeichnet sich durch eine persistierende Normacidität bei stark verlängerter Sekretionszeit.

Am 20. XI. 1925 bekommt Patient noch eine höhere Dosis Vaccineurin (1 : 10 intravenös). Trotz dieser hohen Dosis erfolgt wieder ein nur unbedeutender Fieberparoxysmus. Auch diesmal wurde mit der Magenausheberung erst $1^1/_2$ Stunden nach Verabfolgung der Injektion begonnen. Das Resultat ist in Tabelle 6 verzeichnet. Auch hier ist andauernd Duodenalinhalt im Magen nachzuweisen, teils durch gallige Verfärbung oder durch Diastasegehalt, in einigen Proben ist sogar Trypsin positiv. Die Säurewerte sind höher als bei den beiden vorausgehenden Vaccineurinversuchen mit diesem Patienten, erreichen aber nicht die Höhe der Werte im 1. Versuch. Wieder ist die Sekretionszeit auffallend verringert (Hypersekretion); die Säurekurve zeigt eine persistierende, wenn auch wenig intensive Hyperacidität (*Rehfuß*).

Schon aus diesen beiden Vaccineurinversuchen ist zu entnehmen, daß eine Beimengung von Duodenalflüssigkeit zum Mageninhalt sehr häufig erfolgen kann und wahrscheinlich zu den regelmäßigen Vorkommnissen gehört. Wir bezweifeln aber schon nach diesen Resultaten, daß durch den Zufluß von Duodenalinhalt in den Magen, der durch das Spiel des Pylorus je nach Bedarf schon unter physiologischen Verhältnissen geregelt werden soll, dem Magen eine bedeutende Hilfe zum Schutze gegen eine Übersäuerung seines Inhaltes zu Gebote steht. Es macht auch hier eher den Eindruck, als ob Anwesenheit, besonders des stark alkalischen Pankreassaftes im Magen, speziell einen überfunktionierenden Drüsenapparat nach kurzdauernder Neutralisation zu vermehrter Säureproduktion bringt. Mit Bestimmtheit können wir annehmen, daß das Sinken der Säurewerte im Magen nach einer Proteinkörperinjektion durch eine Verringerung der Funktion des Drüsenapparates und nicht durch Neutralisation der in demselben Ausmaß abgeschiedenen Säure mit Duodenalinhalt erfolgt. Dieser Nachweis ist uns gleichzeitig ein Beispiel dafür, daß der Magen in erster Linie selbst seine Säurewerte reguliert und daß von der Norm abweichende Aciditäten durch eine abnorme Funktion des säureproduzierenden Drüsenapparates entstehen (Überfunktion, Unterfunktion oder Afunk-

tion). Das Vaccineurin verursacht in erster Linie Hypersekretion. Die Salzsäureproduktion erscheint unter seiner Wirkung gehemmt. Das Resultat war bei unserem letzten Falle eine vermehrte Sekretion eines an sich normalen, mittelkonzentrierten Saftes. Bei dem ersten Falle erfolgte der Sturz der Säure vorübergehend bis ins Defizit.

Wir haben weiter bei Patienten mit verschiedenen Sekretionstypen des Magens diese Untersuchungen von Mageninhaltsproben durchgeführt, die nach Einspritzen von 200 ccm destillierten Wassers durch die im Magen liegende Sonde in der schon beschriebenen Weise fraktioniert gewonnen wurden. Stets wurde darauf geachtet, daß die Patienten während des Ganges der Untersuchung keinen Speichel verschlucken, sondern in eine vorgehaltene Tasse abfließen lassen. Wieder interessierte uns hier die Frage, wie weit Abweichungen vom physiologischen Säuregehalt des Mageninhaltes durch zurückfließenden Duodenalinhalt bedingt sein können.

Wir beginnen mit der Wiedergabe unserer Versuchsresultate bei Anaciden (Tab. 7).

*Fall 3.* M. M., Mann, Gastritis anacida. Der Röntgenbefund ergab keinerlei morphologische Veränderungen der Magenwand. In der Sekretionskurve sind keinerlei Symptome dafür vorhanden, daß ein Rückfluß aus dem Duodenum stattgefunden hat, trotzdem ist die Salzsäure dauernd negativ und erreichen die Gesamtchlorwerte nicht die physiologische Höhe. Pepsin war im Verlaufe des Versuches nicht im Mageninhalt vorhanden. Die Saftsekretion ist jedenfalls sehr gering und versiegt rasch.

*Holler* stellt als erste Stufe der Insuffizienz des Magendrüsenapparates das Versagen der Säureproduktion auf; die Chloride erreichen dabei ohne Säure die physiologische Konzentration. Bei der zweiten Stufe gelangt auch Chlorid in geringerer Menge in den Magen und schließlich versiegt die Saftsekretion und die Fermentbildung. Nach dieser Einteilung haben wir bei unserem Falle einen hohen Grad von sekretorischer Mageninsuffizienz vor uns, ein echter Torpor gastricus organicus.

*Fall 4.* M. Th., Mann, Anaemia perniciosa. Pepsin fehlt vollständig im Magen. Ein Duodenalrückfluß war wie im ersten anaciden Fall nicht nachzuweisen, es fehlte der Gallennachweis und ebenso fehlten dauernd die Pankreasfermente. Die Saftsekretion war sehr gering. Der Gesamtchlorwert blieb mit 50 Titereinheiten bedeutend unter der physiologischen Größe (Torpor gastricus organicus nach *Simnitzky*).

Nach *Rotschild* findet bei Anaemia perniciosa fast keine Sekretion statt, und sind die Gesamtchloride niedrig (Achlorhydrie nach *Hurst*). *Hurst* bezeichnet als Achlorhydrie das Fehlen der Säure bei niedriger Gesamtchlorkonzentration im Magensaft. Nach *Riegel* und *Ewald* ist Achlorhydrie das Fehlen der freien Salzsäure, Anacidität das Fehlen der freien und gebundenen Salzsäure. Gerade entgegensätzlich zum

*Tabelle 7.*

| Nr. | Name und Diagnose | Art des Versuches | | Vor | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. | Nach 60 Min. | Nach 70 Min. | Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Nach 100 Min. | Nach 110 Min. | Nach 120 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | M. M., 42 J. | 26. V. 25 | 1 | 92 | 36 | 34 | 46 | 66 | 86 | 86 | 82 | 80 | | | | | MI = 100 ccm |
| | Gastritis | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | anacida | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | | per os | 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | M. R., 42 J. | 27. V. 25 | 1 | 72 | 28 | 30 | 36 | 42 | 44 | 50 | | | | | | | MI = 120 ccm |
| | Anaemia | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| | perniciosa | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| | | per os | 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | B. I., 56 J. | 7. VI. 25 | 1 | 70 | 30 | 50 | 60 | 60 | 60 | 62 | 62 | 62 | 62 | | | | MI = 102 ccm |
| | Polycythaemia | 200 ccm | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | vera rubra | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | per os | 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | L. F., 49 J. | 29. X. 25 | 1 | 92 | 44 | 40 | 40 | 50 | 56 | 56 | 66 | 60 | 50 | 66 | | | MI = 198 ccm |
| | Achylia | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | gastrica | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | per os | 4 | DTS | DTS | DTG | DT | DT | DT | DT | | | | | | | |
| 7 | K. A., 39 J. | 31. X. 25 | 1 | 82 | 32 | 42 | 58 | 64 | 66 | 70 | 62 | 72 | 70 | 74 | 64 | | MI = 210 ccm |
| | Carcinoma | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | ventriculi | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | per os | 4 | S | S | | | | | | | | | | | | |
| 8 | W. G., 41 J. | 7. VI. 25 | 1 | 120 | 88 | 38 | 56 | 115 | 130 | 125 | 120 | | | | | | MI = 47 ccm |
| | Polyserositis, | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | Gonitis, Purpura | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | Cirrhosis hepatis athrophicans | per os | 4 | DTG | DT | DT | | | | DTG | DTG | | | | | | |
| 9 | W. H., 50 J. | 10. X. 25 | 1 | 100 | 31 | 44 | 72 | 80 | 80 | 88 | | | | | | | MI = 180 ccm |
| | Carcinoma | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| | ventriculi | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gastritis | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | chronica | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | | per os | 4 | S | | | | | | | S | S | S | | | | |
| 11 | H. J., 35 J. | 23. X. 25 | 1 | 68 | 36 | 32 | 40 | 48 | 68 | 70 | 92 | | | | | | MI = 137 ccm |
| | Gastritis | 200 ccm | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | chronica | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | anacida | per os | 4 | S | | | S | | | | | | | | | | |
| 12 | W. B., 40 J. | 23. XI. 25 | 1 | 134 | 44 | 40 | 52 | 60 | 64 | 70 | 76 | 88 | 98 | 100 | 114 | 128 | MI = 282 ccm |
| | Ulcus | 200 ccm | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | ventriculi | Aqua dest. | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | per os | 4 | DT | DTS | DTS | DTS | DT | DTG | DTG | DTG | DG | DG | DG | G | G | |
| 12a | | 27. XI. 25 | 1 | 132 | 50 | 50 | 64 | 98 | 110 | 96 | 96 | 104 | 108 | 124 | 124 | 120 | MI = 178 ccm |
| | | 200 ccm Aqua | 2 | 6 | 2 | 2 | 6 | 8 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | dest. u. 0,2 g Coffein. pur. | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | per os | 4 | *DG* | DG | S | S | S | S | *S* | *S* | *S* | *S* | *S* | S | | |
| 13 | B. E., 34 J. | 1. XII. 25 | 1 | | 40 | 44 | 38 | 54 | 70 | 76 | 76 | 88 | | | 70 | 68 | MI = 140 ccm |
| | Ulcus ventri- | 200 ccm Aqua dest. | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | Alle Mageninhalts- |
| | culi — Lues | per os; 40 Min. vorher 2 ccm | 3 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | proben sind bis zur 50. Min. durch In- |
| | peracta | Indigokarmin | 4 | | PDTS | PDTS | PDT | PDT | PDT | PDTS | PDTS | PDTS | | | PDT | PDT | digokarmin verfärbt |
| 13a | | 5. XII. 25 200 ccm | 1 | 68 | 40 | 80 | 82 | | 84 | | 88 | | 96 | | 104 | | MI = 64 ccm |
| | | Aqua dest. u. 0,2 g Coffein. pur. per | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | Nur die ersten zwei |
| | | os; 45 Min. vorher 2 ccm Indigo- | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | Mageninhaltsproben sind durch Indigo- |
| | | karmin | 4 | DTS | DT | | S | | | | S | | | | | | karmin verfärbt |
| 14 | K. J., 54 J. | 1. XII. 25 | 1 | 84 | 56 | 62 | 76 | 78 | 80 | 80 | 80 | 80 | 78 | 76 | 74 | 70 | MI = 263 ccm |
| | Gastritis | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Alle Mageninhalts- |
| | chronica | per os; 45 Min. vorher 2 ccm | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | proben bis z. 50. Min. sind durch Indigo- |
| | | Indigokarmin | 4 | DT*S* | DT*S* | DTS | DTS | DT | DT | DT*S* | DTS | DT*S* | DTS | DTS | DTS | DTS | karmin verfärbt |
| 14a | | 5. XII. 25 200 ccm | 1 | 78 | 50 | 56 | 58 | 62 | 80 | 84 | 92 | 96 | 98 | 102 | | | MI = 145 ccm |
| | | Aqua dest. u. 0,2 g Coffein. pur. per | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | Alle Mageninhalts- |
| | | os; 50 Min. vorher 2 ccm Indigo- | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | proben bis z. 70. Min. sind durch Indigo- |
| | | karmin | 4 | DT | DT | DT | DT | DT | DT | DT | DT | DT | DT | DT | | | karmin verfärbt |

Verhalten bei perniziöser Anämie verläuft nach *Cole*, *Reissner*, *H. Strauss*, *Wiener*, *Rotschild* u. a. die Anacidität bei Ca ventriculi mit hohen Gesamtchlorwerten. Dieser Angabe widersprechen die Befunde von *Grund* und *Benett*; einen vermittelnden Standpunkt nimmt *Holler* ein. Während *Rotschild* wahrscheinlich eine stärkere Mobilisierung des Chlors aus den Geweben beim Magencarcinom für die hohe Chloridkonzentration im Mageninhalt verantwortlich macht, verweist *Holler* darauf, daß beim Magencarcinom nicht immer, doch häufiger der erste Grad von sekretorischer Mageninsuffizienz zu finden ist (nur mit Versagen der Säureproduktion), während der spätere Grad (Versiegen auch der Chloridsekretion) hier seltener vorkommt. *Heilmeyer* findet bei perniziöser Anämie die Chlorkonzentration im Mageninhalt gering, bei einem Falle sogar unter der des Blutes. Sonst konstatiert er bei seinen Achlorhydrien, daß der Magensaft keine Salzsäure enthält, an Gesamtchlor aber dieselben Werte zeigt wie bei Normalen und Superaciden. *Krjukow* und *Kassirskyi* bezeichnen alle Anaciditäten mit hohen Gesamtchlorwerten als maskierte Zustände, bei denen die normal produzierte Säure durch Darminhalt neutralisiert wird. Eine große Menge Galle im Magen sei das Charakteristische dieser Fälle. Wir sehen in unseren Tabellen, daß letzteres bei Achylie mit hohen Chlorwerten durchaus nicht immer der Fall ist. Bei echten Anaciditäten sind die Zahlen der anorganischen und der Gesamtchloride nach *Krjukow* und *Kassirskyi* sehr niedrig. Bei maskierten Fällen wurde von ihnen Pepsin festgestellt. Als entscheidend für ihre Beurteilung galt den beiden Autoren vor allem das Resultat der Kohlensäurespannung in der Alveolarluft. *Wenkhaus* bestimmte bei Magencarcinomen die Gesamtchlorwerte unter der Normalgrenze. Niedrig waren dieselben auch bei seinen Fällen von perniziöser Anämie.

*Fall 5.* B. J., Mann mit Polycythaemia rubra vera hypertonica und Anacidität. Auch hier fehlt das Pepsin dauernd im Mageninhalt. Ein Rückfluß aus dem Duodenum ist erst am Ende der Kurve unmittelbar vor Versiegen der Magensekretion aus dem Gallegehalt des Mageninhalts und aus dem Diastase- und Trypsinnachweis zu erbringen. Wieder bleibt die Gesamtchlorkonzentration im Mageninhalt gering.

*Fall 6.* L. F., Mann mit Achylia gastrica. Der Röntgenbefund des Magens ergibt keinerlei Anhaltspunkte für eine Wandveränderung. Der Pepsinnachweis im Magen ist negativ. Diastase und Trypsin (2 mal auch Gallenfarbstoff) sind im nüchternen Magen und in den an die Wasserfüllung anschließenden Mageninhaltsproben durch 1 Stunde positiv. Die Gesamtchlorkonzentration erreicht nur niedrige Werte.

Es hat hier ein Duodenalrückfluß stattgefunden. Schon mit Rücksicht auf diesen Zuschuß aus dem Duodenum ist die aus dem Magen im Verlaufe des Versuches gewonnene Saftmenge gering. Massig kann aber der Rückfluß aus dem Duodenum doch nicht gewesen sein, da der

Chlorgehalt des Duodenalinhaltes nach unserer vorausgehenden Untersuchung 88 Titereinheiten betrug, und eine bedeutende Beimengung von Duodenalinhalt so den Chlorwert auch des Mageninhaltes wesentlich höher gebracht haben müßte, als er in unseren Befunden verzeichnet steht. In den letzten vier Mageninhaltsproben des Versuches ist kein Dünndarmbestandteil nachzuweisen. Es ist danach kein Zweifel, daß die Anacidität durch eine Insuffizienz der Salzsäureproduktion und nicht etwa durch Neutralisation der normal produzierten Säure mit Duodenalinhalt entstanden ist.

*Fall 7.* K. A., Frau mit Carcinoma ventriculi. Die Proben auf Duodenalfermente sind dauernd negativ. Auch Galle läßt sich im Mageninhalt nie nachweisen. Am Beginn des Versuches ist viel Schleim in den entnommenen Mageninhaltsproben enthalten. Die Chlorkonzentration bleibt wesentlich unter dem physiologischen Maß.

*Fall 8.* W. G., Mann mit Cirrhosis hepatis atrophicans. Polyserositis. Gonitis. Purpura. Die Magensaftsekretion ist auffallend gering. Es hat einige Mal Rückfluß von Duodenalinhalt stattgefunden. Trotz des Fehlens einer spezifischen Drüsenfunktion erreicht der Gesamtchlorwert im Magen sehr hohe Zahlen, die höchste in der drittletzten Probe (mit 130), um von da ab in den weiteren Proben infolge Beimengung eines jedenfalls geringer konzentrierten Duodenalinhaltes wieder etwas abzunehmen.

*Fall 9.* W. H., Frau mit Carcinoma ventriculi. Auch bei dieser Kranken ist zeitweise Beimengung von Duodenalinhalt nachzuweisen, und zwar reichlicher am Beginn des Versuches, während die letzten Proben frei von Duodenalbeimengung sind und trotzdem keine Salzsäure enthalten. Der Gesamtchlorwert bleibt noch etwas unter der Konzentration, die ein normal funktionierender Magen erreicht. Der Befund bei diesem Fall und bei Fall 7 widerspricht der Angabe, daß bei Carcinoma ventriculi die hohen Gesamtchlorwerte im Magensaft sogar differentialdiagnostisch zu verwerten sind (*Wiener*) und bestätigt *Hollers* Annahme, daß auch bei Ca. ventriculi eine komplette Magendrüseninsuffizienz vorkommen kann, die sich dann in einem Versagen der Chlorid- und Saftsekretion äußert.

*Fall 10.* T. J., Mann, Gastritis chronica anacida. Der Röntgenbefund des Magens ist negativ. Die Gesamtchlorwerte erreichen fast die untere Grenze des Physiologischen, die Säure ist bei dauerndem Fehlen von Duodenalbestandteilen im Mageninhalt während des ganzen Verlaufes des Versuches fehlend.

*Fall 11.* H. J., Frau. Gastritis chronica anacida. Eine morphologische Wandveränderung des Magens läßt sich nicht nachweisen. Bei dauerndem Fehlen von Duodenalsaft im Magen bleibt infolge Afunktion des Magendrüsenapparates die Salzsäure aus den Mageninhaltsproben weg. Das Gesamtchlor erreicht im Mageninhalt die untere Grenze der physiologischen Konzentration.

*Fall 12.* V. B., Frau. Ulcus ventriculi. Nur im nüchternen Mageninhalt ist eine minimale Menge Salzsäure vorhanden. Dieselbe fehlt in allen anderen Magenproben, in denen die Gesamtchlorkonzentrationen schließlich einen physiologischen Höchstwert erreichen. Beimengung von Duodenalinhalt zum Mageninhalt ist während der ganzen Dauer des Versuches durch den Ferment- und Gallennachweis zu erbringen.

Dieser Fall ließe sich, wenn uns das Resultat dieses Versuches allein zur Verfügung stünde, als Anacidität nach der Neutralisationstheorie beurteilen. Wir haben aber den Versuch bei dieser Patientin

nochmals mit coffeinhaltigem Wasser wiederholt. Hier zeigte sich nun, daß die Chlorkonzentration in den Mageninhaltsproben auch ohne Beimengung von Duodenalinhalt zur alten Höhe ansteigt. In den 5 ersten Mageninhaltsproben nach dem Probetrunk ist die Salzsäure in geringer Menge positiv. Es ist daraus zu schließen, daß der Mangel oder das geringe Vorhandensein von Salzsäure in allen Mageninhaltsproben auf einem Fehlen der spezifischen Drüsenfunktion auch hier beruht.

*Fall 13.* B. E., Frau. Ulcus ventriculi. Lues peracta. Wir haben bei dieser Patientin $^3/_4$ Stunden vor Beginn des Versuches 2 ccm einer 1 proz. Indigocarminlösung intravenös injiziert. Eine große Zahl der Mageninhaltsproben wurden dadurch etwas blaugrün verfärbt, ein Zeichen, daß zu dieser Zeit Duodenalinhalt im Magen vorhanden war, da Indigocarmin nur mit der Galle und nicht im Magen ausgeschieden wird. Die nüchtern gewonnene Mageninhaltsprobe ist gleichzeitig etwas gelblich verfärbt. Diese und alle anderen enthalten Duodenalfermente und Pepsin. Die Gesamtchlorkonzentration erreicht einen mäßigen Wert. Zur Entscheidung, ob hier eine echte oder nur durch Duodenalrückfluß und Neutralisation maskierte Achylie besteht, haben wir auch hier den Versuch noch einmal wiederholt, und zwar wieder unter Beigabe von 0,2 Coffeinum purum zu 200 ccm Wasser, die durch die Sonde in den Magen gespritzt wurden. Obgleich auch in diesem Versuch keine Säure nachzuweisen war und Duodenalflüssigkeitsbeimengungen nur in den beiden allerersten Mageninhaltsproben vorhanden waren, steigt die Gesamtchlorkonzentration doch zu einem wesentlich höheren Wert an als im 1. Versuche dieses Falles ohne Coffein. Wir können nicht gut annehmen, daß dieser vermehrte Chlorgehalt des Mageninhaltes durch Neutralisation einer in normaler Menge sezernierten Salzsäure entstanden ist. Wahrscheinlich ist durch den Reiz des Coffeins Chlor schon als Chlorid von der Magenwand vermehrt abgeschieden worden. Eine Umsetzung zu Salzsäure hat infolge Ausbleibens dieses Teiles der spezifischen Drüsenfunktion nicht stattgefunden.

*Fall 14.* H. J., Mann. Gastritis chronica anacida. Auch bei diesem Fall wurden $^3/_4$ Stunden vor Verabfolgung des Wassers 2 ccm einer 1 proz. Indigocarminlösung intravenös injiziert. Die 6 ersten Mageninhaltsproben sind dadurch leicht bläulich verfärbt, alle enthalten Diastase und Trypsin, einzelne auch Galle. Salzsäure läßt sich in keiner Probe nachweisen. Die Chlorwerte bleiben unter der physiologischen Konzentration. Pepsin fehlt dauernd im Magen. Ein 2. Versuch mit Coffein ergibt ein höheres Ansteigen der Gesamtchlorwerte. Dabei ist wieder aus der starken Blaufärbung der ersten 8 Mageninhaltsproben sowie aus dem Fermentgehalt auf Duodenalrückfluß zu schließen. Auch hier hat also unter dem Einfluß des Coffeins eine vermehrte Ausscheidung von Chlorid aus der Blutbahn in den Magen stattgefunden.

Fassen wir die an unserem anaciden Krankenmaterial gewonnenen Versuchsresultate kurz zusammen, so muß unsere Entscheidung auf die vorliegende Frage dahin lauten, daß bei Achylikern ein Rückfluß von Duodenalinhalt in den Magen zu den häufigen Vorkommnissen gehört, daß für die Zeit, die Menge und die Dauer des Rückflusses aber keinerlei Regel besteht. Bei wiederholten Untersuchungen ein und desselben Falles tritt ein solcher Rückfluß zu verschiedenen Zeiten des Versuches auf, bleibt auch wohl ganz aus, ohne daß im Chlorbild

des Mageninhaltes deswegen eine dauernde Änderung zu verzeichnen ist, insbesondere bleibt die Salzsäure mit und ohne Duodenalfüssigkeit im Magen dauernd negativ, ein Zeichen, daß es sich nicht um eine larvierte Achylie durch Neutralisation mit Duodenalinhalt, sondern um eine echte Magendrüseninsuffizienz handeln muß.

Wir kommen nun zur Besprechung der Fälle, die nach der in *Hollers* vorausgehender Mitteilung gegebenen Einteilung nach dem qualitativen Chlorbild zu den Hypoaciditäten zu rechnen sind. Es sind Fälle, bei denen das Chlor der Säure im Verlaufe einer fraktioniert durchgeführten Ausheberung, die bis zum Versiegen der Sekretion fortgesetzt wurde, nirgends 40% des Gesamtchlorgehaltes der betreffenden Mageninhaltsprobe erreicht hat (Tab. 8).

*Fall 15.* S. H., Mann. Tbc. pulmonum universalis. Nur am Ende des Versuches tritt in einigen Proben etwas Salzsäure auf, und zwar gerade zu einer Zeit, wo, nach dem Ferment- und Gallennachweis beurteilt, ein Rückfluß von Duodenalinhalt stattgefunden haben muß. Es macht also auch hier den Eindruck, daß die Anwesenheit von Duodenalsaft im Magen einen unter dem Reiz des Wassers und der Sonde vollkommen insuffizienten Magendrüsenapparat zur Produktion, wenn auch nur einer geringen Menge Säure, doch noch bringt. Der Reiz, den der Magendrüsenapparat durch die Dünndarmflüssigkeit erfährt, überwiegt dabei über das Salzsäureneutralisationsvermögen der letzteren. Auffallend ist, daß bei genügender Saftsekretion die Chlorkonzentration im Mageninhalt unter der physiologischen Grenze bleibt. Wir denken daran, daß dem sekretorisch kranken Magen infolge des in den Lungen bestehenden aktiven Entzündungsprozesses nicht genügend Chlor aus der Säftebahn zur Verfügung steht; daß eine solche Annahme sich begründen läßt, beweist die Untersuchung des nachfolgend besprochenen Falles.

*Fall 16.* K. A., Mann. Pleuritis exsudativa sinistra. Apicitis bilateralis. Zur Zeit der Vornahme der ersten Magenausheberung am 4. VI. 1925 ist Patient leicht subfebril und ist ein geringes Pleuraexsudat etwa 3 Querfinger hoch nachzuweisen. 4 Tage später, zur Zeit der 2. Magenuntersuchung, am 8. VI. 1925, ist die subfebrile Temperatur seit 2 Tagen verschwunden und ist nur mehr ein geringer Rest der Flüssigkeit radiologisch in der Pleura nachweisbar. Der größte Teil des Exsudates ist abgeflossen. Pat. hat nie über Magenbeschwerden geklagt. Am 4. VI. 1925 bleiben die Gesamtchlorwerte im Magen dauernd unter dem physiologischen Mindestwert und wird keine Salzsäure produziert. Im Befund vom 8. VI. 1925 zeigt sich dagegen ein vollständig veränderter Magenchemismus. Jetzt sind die Gesamtchlorwerte hoch und auch Salzsäure ist wieder vorhanden, nur fehlt auch hier die freie Säure dauernd, ein Zeichen für Duodenalrückfluß war im Verlauf beider Magenuntersuchungen nicht anzutreffen.

Auch dieser Fall spricht für die Tatsache, daß der Magen imstande ist, mit eigenen Mitteln je nach der Funktionsenergie seines Drüsenapparates seine Säurewerte zu wählen. Er entnimmt dazu das Material aus der Blutbahn und ist so auch von den dort bestehenden Verhältnissen abhängig. Unser Fall zeigt einen sicher subsuffizienten Magendrüsenapparat, der, so lange ihm nicht genügend Chlor aus der Blutbahn zur Verfügung steht, keine Salzsäure produziert. Es kommt

*Tab*

| Nr. | Name und Diagnose | Art des Versuches | | Vor | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | S. H., 35 J. | 15. X. 25. 200 ccm | 1 | 132 | 28 | 34 | 30 | 32 | 34 |
| | Tbc. pulmonum | Aqua dest. per os | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | universalis | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 4 | | S | S | S | DTG | DTG |
| 16 | K. A., 28 J. | 4. VI. 25. 200 ccm | 1 | 80 | 40 | 52 | 56 | 64 | 64 |
| | Pleuritis exudativa | Aqua dest. per os | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | sinistra | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 4 | | | | | | |
| 16a | | 8. VI. 25. 200 ccm | 1 | 82 | 42 | 60 | 80 | 80 | 86 |
| | | Aqua dest. per os | 2 | 4 | 4 | 15 | 26 | 20 | 18 |
| | | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 4 | | | | | | |
| 17 | S. V., 44 J. | 4. II. 26. 200 ccm Aqua | 1 | 72 | 28 | 30 | 42 | 72 | 56 |
| | Ulcus ventriculi; | dest. und 0.2 ccm Coffein | 2 | Spur | Spur | Spur | Spur | 2 | 4 |
| | Pancreatitis chronica | pur. per os | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 4 | DTG | DTG | DTG | DTG | DTG | DTG |
| 18 | R. G., 30 J. | 27. X. 25. 200 ccm | 1 | 102 | 34 | 44 | 50 | 54 | 60 |
| | Neurosis ventriculi; | Aqua dest. per os | 2 | 8 | 4 | 4 | 4 | 8 | 13 |
| | Gastritis chronica | | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 4 | 8 |
| | | | 4 | S | | | S | | |
| 19 | S. B., 49 J. | 3. XI. 25. 200 ccm | 1 | 104 | 34 | 38 | 48 | 74 | 88 |
| | 2 Jahre nach Cholecystektomie wegen Cholelithiasis, Pancreatit. chron.; Gastrit. chron. | Aqua dest. per os | 2 | 18 | 4 | 4 | 18 | 22 | 24 |
| | | | 3 | 10 | 2 | 2 | 14 | 18 | 17 |
| | | | 4 | S | S | S | S | S | S |
| 20 | K. H., 47 J. | 13. I. 26. 200 ccm | 1 | | 43 | 70 | 58 | 72 | 74 |
| | Ulcus ventriculi | Aqua dest. per os | 2 | | 2 | 2 | 18 | 16 | 12 |
| | | | 3 | | 0 | 0 | 6 | 2 | 4 |
| | | | 4 | | SG | S | DT | DTG | DG |
| 20a | | 20. I. 26. 200 ccm. Aqua | 1 | 110 | 50 | 80 | 106 | 96 | 108 |
| | | dest. und 0.2 g Coffein | 2 | 0 | 0 | 0 | Spur | 8 | 4 |
| | | pur. per os | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 4 | DTG | DGS | DTG | DTGS | DGS | S |
| 21 | S. J., 44 J. | 5. XII. 25. 200 ccm Aqua | 1 | 90 | 50 | 54 | 88 | 102 | 114 |
| | Gastroenteritis | dest. per os und 45 Min. | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 4 |
| | chronica | vorher 2 ccm 1 proz. In- | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | digokarmin intravenös | 4 | | | | | | |
| 21a | | 8. XII. 25. 200 ccm 1 proz. | 1 | 110 | 154 | 158 | 128 | 110 | 102 |
| | | NaCl-Lösung per os u. | | 16 | 4 | 9 | 16 | 30 | 20 |
| | | 45 Min. vorher 2 ccm 1 | 3 | 8 | 2 | 6 | 14 | 24 | 14 |
| | | proz. Indigokarm. intrav. | 4 | S | | | | | |
| 21b | | 10. XII. 25. 200 ccm Aqua | 1 | 104 | 48 | 42 | 70 | 110 | 128 |
| | | dest. per os u. 0.2 g Coff. | 2 | 14 | 6 | 8 | 18 | 40 | 58 |
| | | pur. u. 45 Min. vorher 1 | 3 | 8 | 2 | 4 | 16 | 36 | 40 |
| | | proz. Indigokarm. intrav. | 4 | S | | | | | |
| 22 | Z. O., 46 J. | 14. I. 26. 200 ccm Aqua | 1 | 118 | 40 | 50 | 64 | 66 | |
| | Diabetes mellitus — | dest. per os und Indigo- | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Gastroenteritis chronica | karmin intravenös | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | | 4 | | D | | | | |
| 23 | H. F., 27 J. | 3. II. 200 ccm | 1 | | 50 | 72 | 82 | 90 | 90 |
| | Gastritis subacuta | Aqua dest. per os | 2 | | 22 | 28 | 16 | 18 | 14 |
| | | | 3 | | 18 | 22 | 6 | 6 | 10 |
| | | | 4 | | | S | S | S | S |
| 24 | P. T., 32 J. | 3. II. 200 ccm | 1 | 108 | 26 | 50 | 70 | 70 | 80 |
| | Ulcus duodeni | Aqua dest. per os | 2 | 0 | 2 | 10 | 14 | 18 | 18 |
| | | | 3 | 0 | 0 | 6 | 12 | 12 | 8 |
| | | | 4 | D | D | DS | DS | DT | D |

etzung).

| Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Nach 100 Min. | Nach 110 Min. | Nach 120 Min. | Nach 130 Min. | Nach 140 Min. | Nach 150 Min. | Nach 160 Min. | Nach 170 Min. | Nach 180 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 54 | 60 | 76 | 76 | 72 | | | | | | | MI = 272 ccm |
| 0 | 0 | 3 | 4 | 1 | | | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| | DT | DT | DT | DTG | | | | | | | |
| 74 | 70 | 70 | 68 | 48 | | | | | | | MI = 192 ccm |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| 108 | 110 | 110 | 110 | 110 | | | | | | | MI = 169 ccm |
| 16 | 14 | 10 | 10 | 7 | | | | | | | |
| 0 | 0 | Spur | 0 | 0 | | | | | | | |
| 68 | 70 | 68 | 66 | 64 | 62 | | | | | | MI = 195 ccm |
| 4 | 8 | 16 | 6 | 4 | 8 | | | | | | |
| 0 | 6 | 12 | 2 | 0 | 2 | | | | | | |
| DTG | DTG | DTG | DTG | DTG | DTG | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | MI = 200 ccm |
| 84 | 90 | 84 | | | | | | | | | MI = 239 ccm |
| 30 | 30 | 16 | | | | | | | | | |
| 26 | 25 | 10 | | | | | | | | | |
| S | S | S | | | | | | | | | |
| 96 | 100 | 114 | 116 | | | | | | | | MI = 164 ccm |
| 12 | 14 | 20 | 16 | | | | | | | | |
| 0 | 4 | 14 | 10 | | | | | | | | |
| DTG | DG | DG | DGS | | | | | | | | |
| 114 | 114 | 122 | 126 | 130 | | | | | | | Nach d. 80. Min. 10 ccm eigenen Duodenalsaft durch die Sonde in den Magen eingespritzt. Gesamtchlorwert = 98 |
| 4 | 6 | 8 | 10 | 10 | | | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| S | DTG | DTG | DSG | DGS | | | | | | | MI = 135 ccm |
| 110 | 102 | 108 | | | | | | | | | MI = 139 ccm<br>Nach intravenöser Verabreichung von Indigokarmin bleiben sowohl unter Nr. 21 wie auch Nr. 21a die Mageninhaltsproben während der ganzen Dauer des Versuches farblos. |
| 4 | 4 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 2 | 2 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 100 | 90 | 98 | 94 | 94 | | | | | | | MI = 138 ccm |
| 10 | 10 | 12 | 6 | 7 | | | | | | | |
| 5 | 4 | 10 | 0 | 0 | | | | | | | |
| 126 | 120 | 126 | 120 | 124 | | | | | | | MI = 185 ccm<br>In Nr. 21 b wurden nur die ersten drei Mageninhaltsproben nach Aqua durch Indigokarmin verfärbt |
| 36 | 32 | 32 | 30 | 31 | | | | | | | |
| 28 | 24 | 20 | 20 | 24 | | | | | | | |
| | 98 | 102 | 102 | 106 | 110 | 122 | 128 | 130 | 120 | 120 | MI = 162 ccm<br>Die Mageninhaltsproben bis zur 130. Min. inkl. erscheinen durch Indigokarmin verfärbt |
| | 0 | 0 | 0 | 3 | | 10 | 16 | 16 | 10 | 10 | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | | 6 | 6 | 5 | 0 | 0 | |
| | | | D | D | | | | | | | |
| 120 | 120 | 116 | 120 | 112 | | | | | | | MI = 166 ccm |
| 8 | 18 | 12 | 14 | 26 | | | | | | | |
| 0 | 6 | 0 | 2 | 16 | | | | | | | |
| S | DS | DG | DG | DG | | | | | | | |
| 104 | 88 | 84 | 94 | 104 | | | | | | | MI = 142 ccm |
| 16 | 12 | 12 | 14 | 12 | | | | | | | |
| 14 | 6 | 2 | 10 | 0 | | | | | | | |
| DG | D | D | DG | DG | | | | | | | |

erst zur Bildung von Salzsäure zu einer Zeit, wo mit der Entleerung pathologischer Chlordepots im Körper wieder mehr Chlor die Magenwand passiert. Trotzdem bleibt auch jetzt der niedrige Prozentgehalt des Gesamtchlors an Chlor der Säure als Zeichen für die geringe Funktionsenergie des Magendrüsenapparates bestehen.

*Simnitzky* beschreibt einen solchen Torpor gastricus functionalis bei Herzfehlern mit Ödem und bei Ödemkrankheit. Der Zustand verschwindet auf Adrenalininjektion oder wenn die Ödeme weg sind. *Krjukow* und *Kassirskyi* haben eine Einteilung der Acidität in bezug auf das Gesamtchlor des Mageninhaltes gegeben. Sie unterscheiden: eine Hyperaciditas normochlorida und hyperchlorida, eine Normoaciditas hyperchlorida und hypochlorida, eine Hypoaciditas hyperchlorida und normochlorida und schließlich noch eine Anaciditas normochlorida und hyperchlorida. Es ist möglich, daß dieses Abweichen der Chloridwerte von den Salzsäurewerten häufig auf die von uns bei den beiden Fällen 15 und 16 konstatierten extraventrikulären Ursachen zurückzuführen ist. Es scheint, daß die Chloridkonzentration im Mageninhalt viel ausgesprochener und direkt von der Chlorkonzentration der Körperflüssigkeit (damit von dem aus den Geweben mobilen Chlor) abhängt als die Säurekonzentration, für die in erster Linie der wechselnde Funktionsgrad des Magendrüsenapparates individuelle und zeitliche Schwankungen bewirkt.

*Fall 17.* S. V., Mann. Ein reseziertes Ulcus ventriculi mit chronischer Pankreatitis; derselbe Kranke, der schon unter Fall 5 (Tab. 6) in der vorausgehenden Mitteilung (Wien. Arch. f. inn. Med. **12**. 1926) Besprechung gefunden hat. Wir zitieren ihn hier nochmals mit erweiterten Befunden, da er sich den beiden oben besprochenen Fällen geeignet anreiht. Die erstzitierte Magenuntersuchung war zu einer Zeit fast vollständiger Beschwerdefreiheit des Kranken vorgenommen worden. 3 Tage vor Durchführung der neuerlichen Untersuchung stellten sich starke Beschwerden ein, in Form von Gürtelschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit und Erbrechen gelber Massen. Es bestand die von *Katsch* beschriebene hyperästhetische Hautzone für chronische Pankreatitis in ganz exzessivem Ausmaße. Wir betonen, daß Pat. während der ganzen Zeit der Versuche sich im Chlorgleichgewicht befand. Eine genaue Kontrolle des Harnes ergab dementsprechend nur geringe Schwankungen der täglichen Chloridausschwemmungen daselbst bei konstantem Körpergewicht. Seit den Beschwerden und dem Erbrechen nahm bei gleicher Kochsalzzufuhr die Ausscheidung des Harns aus wohlbegreiflichen Gründen ab. In diese Zeit fällt nun unsere 2. Untersuchung des Magenchemismus, und zwar wurden diesmal als Probefrühstück 200 ccm Aqua destillata mit 0,2 Coffein purum gegeben. Die Tabelle 16 zeigt, daß es bei dauerndem Duodenalrückfluß (es ist diesmal Diastase und auch Trypsin anhaltend positiv und Galle immer vorhanden) zu viel höheren Salzsäurewerten als im 1. Versuche kommt, einige Male auch zum Auftreten von freier Salzsäure. Wenn wir aus dem ständigen Vorhandensein von Trypsin gegenüber dem Fehlen des tryptischen Fermentes beim 1. Versuch den Schluß ziehen, daß diesmal ein Regurgitieren von Pankreassaft sogar reichlicher erfolgt sein muß als damals, so nimmt es uns weiter wunder, daß trotz der Beifügung vermehrter alkalischer Valenzen zum Magen-

inhalt jetzt (gegenüber dem 1. Versuch) bedeutend höhere Salzsäurewerte nachzuweisen sind. Das läßt sich nur so erklären, daß diesmal wesentlich mehr Salzsäure produziert worden ist. Das Coffein ist ein bekannter Aktivator der elektiven Magendrüsenfunktion, das zeigt sich auch im Resultat dieses Falles. Interessant ist, daß diese Mehrproduktion von Säure trotzdem auftritt, obwohl dem Magendrüsenapparat ein geringeres Material zur Bildung der Säure zur Verfügung zu stehen scheint. Wir entnehmen den niedrigen Gesamtchlorwerten in den Magenproben des 2. gegenüber denen des 1. Versuches, daß dort geringere Chlormengen die Magenwand passiert haben. Da nun ein Ausgleich der Chlorkonzentration zwischen Blut und Mageninhalt angestrebt wird, ist wohl weiter auch der Schluß berechtigt, daß die dem Magen im 2. Versuch zur freien Verfügung stehende Chlormenge geringer war als im 1. Trotzdem vermochte der unter Coffeinwirkung gesteigert funktionierende Magendrüsenapparat aus der geringeren Chloridmenge mehr Säure abzuspalten.

Wir haben diesen Fall nach den verminderten Säurewerten eingeschätzt und daher in der Tabelle der Anaciden eingereiht, obwohl der Fall sicher eine Abweichung von den sonst hier zitierten Fällen darstellt. Es handelt sich hier nur um eine larvierte Hypacidität, bewirkt durch Neutralisation durch dauernd regurgitierenden alkalischen Duodenalsaft, während in Wirklichkeit die Drüsenfunktion eine zumindest normal intensive, wenn nicht gesteigerte ist. Der Fall würde bei suffizientem Pylorus sich normacid, evtl. sogar hyperacid verhalten haben. Es ist dies die einzige Beobachtung unter unserem zahlreichem Krankenmaterial, wo ein derart maskierter Zustand von uns nachgewiesen werden konnte. Alle anderen von uns konstatierten Hypaciditäten und Anaciditäten waren echte Störungen des Magenchemismus. *Krjukow* und *Kassirskyi* dagegen ziehen aus ihren Untersuchungsergebnissen den Schluß, daß zu den vier echten möglichen Zuständen der Magensekretion noch eine Anzahl von maskierten Zuständen zugelassen werden müsse. Wir müssen nach unseren eigenen Erfahrungen urteilen und sagen, daß ein Magen, der auf Duodenalrückfluß nicht mit Aciditätsanstieg nach kurzdauernder Neutralisation der vorhandenen Säure reagiert, sich sekretorisch bereits als insuffizient erweist, vorausgesetzt, daß dieser Aciditätsanstieg nicht durch einen neuerlichen Duodenalrückfluß sofort wieder maskiert wird. Ein solcher kontinuierlicher Rückfluß ist aber wohl nur bei vollständig insuffizientem Pylorus möglich und gehört also zu den seltenen Ausnahmen. Die Regel ist, daß der Säuregrad des Mageninhaltes von der Funktionsintensität des säureproduzierenden Drüsenapparates bestimmt wird.

*Fall 18.* R. G., Mann. Neurosis ventriculi. Gastritis chronica. Ein Fall, bei dem Duodenalrückfluß in keiner der Mageninhaltsproben festzustellen war. Schleim war in einigen der Mageninhaltsproben als Zeichen der bestehenden Gastritis zu finden. Die niedrigen Salzsäurewerte bei allerdings verzögert zu normaler Höhe ansteigender Gesamtchlorkonzentration sind die Folge einer schlechten Funktion der salzsäureproduzierenden Magendrüsen.

*Fall 19.* S. B., Frau. 2 Jahre nach Cholecystektomie wegen Cholelithiasis, Pankreatitis chronica, Gastritis chronica. Bei diesem Fall hat im Verlauf unserer Magensondierung nur einmal kurzdauernd Duodenalrückfluß stattgefunden, und zwar wie auch aus den Säurewerten ersichtlich in der 60. Minute des Versuches. Daran anschließend erfolgt eine Steigerung der Säurewerte über die früher bestandene Höhe hinaus. Die niedrigen Aciditätsgrade sind also auch bei diesem Fall durch die schlechte Drüsenfunktion bedingt; der einmalige Rückfluß von Duodenalinhalt vermag dieselbe (nach kurzdauernder Veränderung des Chlorbildes durch Neutralisation) anzuregen. Der in allen Mageninhaltsproben vorhandene Schleim entspricht der Gastritis. Außerdem ist hier noch ein Befund zu verzeichnen, auf den wir hinweisen müssen, weil er sich bei Gastritis häufig findet: Ein verzögerter und unter ständigen Schwankungen verlaufender Anstieg der Gesamtchlorwerte; dabei erreicht die Gesamtchlorkonzentration in unserem Versuch auch nicht die physiologische Höhe.

*Fall 20.* H. K., Mann. Ulcus ventriculi. Im Verlauf dieses Versuches hat ständiger Rückfluß aus dem Duodenum stattgefunden. Es ist möglich, daß danach, wenigstens z. T. die niedrigen Säurewerte auf Neutralisation zu beziehen sind, daß aber der Magendrüsenapparat auf den Reiz von seiten des Duodenalinhaltes nicht mit einer Mehrproduktion von Salzsäure reagiert, spricht nach unseren Erfahrungen außerdem auch für eine mangelhafte Säureproduktion.

Wir haben bei diesem Patienten später noch einmal denselben Versuch mit Coffein wiederholt. Auch diesmal findet spontan Duodenalrückfluß statt. Am Ende des Versuches werden noch 10 ccm eigenen Duodenalinhalts von dem Chlorwert 98 in den Magen gespritzt. Auch jetzt bleiben die Säurewerte niedrig, die freie Säure fehlend, doch steigen die Gesamtchlorwerte, was wahrscheinlich doch für eine geringe Steigerung der Salzsäuresekretion auf den Reiz des eingeführten Duodenalsaftes spricht bei gleichzeitiger Neutralisation. Dieser Zuwachs an Gesamtchlor ist aber immerhin sehr gering, so daß auch daraus unsere im 1. Versuch gewonnene Ansicht zu Recht bestehen dürfte, daß als Hauptursache für die niedrigen Aciditätswerte bei diesem Fall doch eine mangelhafte Drüsenfunktion in Betracht kommt.

*Fall 21.* St. J., Mann. Gastroenteritis chronica. Pankreatitis chronica. Pat. erhielt 45 Minuten vor Beginn aller 3 im nachfolgenden zitierten Versuche 2 ccm einer 1 proz. Indigocarminlösung intravenös injiziert. Bei diesem Fall werden im Mageninhalt im Verlauf des Versuches normale Chlorwerte erreicht, nur die Salzsäure bleibt niedrig. Daß eine Neutralisation hier als Ursache für die niedrigen Säurewerte nicht in Betracht kommt, läßt sich schon daraus erschließen, daß trotz der äußerst niedrigen Gesamtsalzsäure immer noch etwas freie Säure im Magen ist. Auch ließen sich keine Anzeichen finden, die für die Anwesenheit von Duodenalinhalt im Magen gesprochen hätten. Es konnten Duodenalfermente und Galle in keiner der Mageninhaltsproben nachgewiesen werden. Wir haben dem Pat. 40 Minuten vor Beginn der Magenausheberung außerdem 2 ccm einer 1 proz. Indigocarminlösung intravenös injiziert. Eine Blaufärbung ist daraufhin in keiner der Mageninhaltsproben aufgetreten.

Ein 2. Versuch, der mit 200 ccm 1 proz. Natriumchloridlösung 3 Tage später durchgeführt wurde, ergab höhere Säurewerte und wieder keinerlei Anzeichen für einen stattgehabten Duodenalrückfluß.

Ein 3. Versuch wurde bei diesem Pat. mit 200 ccm Aqua destillata unter Zusatz von 0,2 Coffein. purum gemacht. Hier trat in der 2., 3. und 4. Mageninhaltsprobe eine leichte Grünfärbung (durch Indigocarmin) auf, in den späteren Proben fehlt jedes Zeichen für Duodenalrückfluß. Das Gesamtchlor erreicht ein wenig höhere Werte als im 1. Versuch, die Gesamtsalzsäure steigt unter der Wir-

kung des Coffeins vorübergehend einmal bis auf 45,3% der zur selben Zeit bestehenden Gesamtchlorkonzentration an.

Diese drei Untersuchungsergebnisse, die bei einem künstlich verschieden beeinflußten Funktionszustand des Magendrüsenapparates gewonnen wurden, lassen klar den Einfluß der Magenschleimhaut auf die Chlor- und vor allem die Salzsäurekonzentration im Mageninhalt erkennen. Der Fall ist für eine derartige Betrachtung besonders geeignet, weil eine Einwirkung von regurgitiertem Duodenalinhalt auf das Chlorbild in den Mageninhaltsproben während der ganzen Dauer des Versuches sicher nicht in Betracht kommt.

*Fall 22.* Z. O., Mann. Diabetes mellitus. Gastroenteritis chronica. Nach den Säurewerten ein stark hypacider Magen, von dem aber eine hohe Gesamtchlorkonzentration erreicht wird. Auch dieser Versuch wurde mit Indigocarmin wie im vorausgehenden Fall durchgeführt. Der Farbstoff ist durch über 2 Stunden im Magen nachzuweisen, von da ab sind die Mageninhaltsproben farblos, frei von Duodenalfermenten, enthalten nur etwas Schleim. In den blaugefärbten Mageninhaltsproben ist 3 mal Diastase festzustellen, Trypsin fehlt dauernd.

Aus dem Resultat dieses Versuches geht hervor, daß Duodenalrückfluß in bescheidenem Ausmaße stattgefunden hat, daß es aber dadurch sicher nicht zu den niedrigen Säurewerten gekommen ist, sonst könnten nicht am Ende des Versuches zu einer Zeit, wo keine Beimengung von Duodenalinhalt mehr nachzuweisen ist, die Säurewerte noch niedriger werden. Für letzteres Ergebnis ist neben der schlechten Drüsenfunktion wahrscheinlich auch der viele Magenschleim verantwortlich zu machen, welcher freie Salzsäure in großem Ausmaße zu binden vermochte. In den beiden letzten Mageninhaltsproben ist dementsprechend auffallend ein Wert von 10 Gesamtsalzsäure und fehlender freier Säure.

*Fall 23.* H. F., Mann. Gastritis subacuta. Wir sehen bei hohen Gesamtchlorwerten die Säurewerte sehr tief bleiben, so daß das Chlor der Säure nur einen sehr geringen Prozentgehalt von dem des Gesamtchlors in allen Mageninhaltsproben ausmacht. Trotzdem ist ein Duodenalrückfluß erst in den 4 letzten Mageninhaltsproben aus ihrem Diastase- und vorübergehendem Gallengehalt zu erbringen. Der viele Schleim in etlichen Proben deutet auf den akut entzündlichen Zustand der Magenschleimhaut hin. Zweifellos handelt es sich hier um eine Hypacidität, die durch eine geringe Sekretionsenergie des Magendrüsenapparates auf den Reiz des destillierten Wassers hin bedingt ist.

*Fall 24.* B. T., Frau. Ulcus duodeni. Es ist anzunehmen, daß hier wiederholt Rückfluß von Duodenalinhalt stattgefunden hat. Ausgiebiger in der 40., 50. und 60. Minute nach Verabfolgung des destillierten Wassers und in den 4 letzten Proben des Versuches, wo auch das Chlorbild durch den großen Abstand zwischen freier und Gesamtsalzsäure entsprechend ausfällt. Trotzdem glauben wir nicht, daß der dauernde Gehalt des Mageninhalts an Dünndarmflüssigkeit allein für die niedrigen Säurewerte verantwortlich zu machen ist. Einen indirekten Beweis für die Richtigkeit unserer Annahme, daß auch bei diesem Falle der rückströmende Duodenalinhalt keine bedeutende Rolle für das Niedrigbleiben der Säurewerte spielt, können wir vor allem aus dem Hinweis auf unsere bisher zitierten Beobachtungen, dann

aber auch direkt daraus erbringen, daß im Anschluß an einen massigeren Rückfluß von Dünndarmflüssigkeit in den Magen, der aus der Tabelle 2 mal ohne weiteres zu ersehen ist, keine oder zumindest keine wesentlich vermehrte Säuresekretion erfolgt. Wie aus unseren bisherigen Beispielen hervorgeht, spricht aber nur ein insuffizienter Magendrüsenapparat auf den digestiven Reiz, den regurgitierter Duodenalinhalt auf ihn ausübt, nicht oder nicht genügend an. Was die Aciditätsverhältnisse anlangt, so bildet dieser Ulcuskranke insofern eine Ausnahme, als beim Ulcus duodeni, wie bekannt, viel häufiger Hyperacidität nachzuweisen ist. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß der für Ulcus duodeni als charakteristisch beschriebene Klettertyp der Aciditätskurve (*Rehfuß*, *Katsch*), wie wir ihn in der Tat sehr häufig bei fraktionierter Ausheberung eines Probeessens erhalten, durch wiederholten digestiven Reiz von seiten regurgitierten Duodenalinhalts auf den hypersensiblen Magendrüsenapparat bedingt ist. Wir kommen darauf in dieser Abhandlung noch eingehender zu sprechen.

Nach dem Verlauf der Aciditätskurve muß also auch dem Magendrüsenapparat dieses letzten Falles eine mangelhafte sekretorische Funktion zugeschrieben werden.

Wenn wir das in Tab. 8 niedergelegte Material überblicken, so haben unsere Untersuchungen ergeben, daß den bei allen hier zitierten Fällen konstatierten Hypaciditäten eine insuffiziente Drüsenfunktion zugrunde liegt, mit der einzigen Ausnahme bei

*Fall 17.* Hier handelt es sich um eine Magenresektion und daher offene Verbindung zwischen Magen und Dünndarm, also um eine künstlich geschaffene komplette Pylorusinsuffizienz. Auch bei diesem Fall bestehen im Verlauf unserer Untersuchungen niedrige Säurewerte. Einmal ist Pat. fast anacid. Wir verweisen darauf, daß eine zu dieser Zeit vorgenommene Untersuchung auf Neutralrotausscheidung im Magen stark positiv ausfiel, während wir (wir nehmen dies einer späteren Mitteilung vorweg) bei allen anderen Anaciditäten ein negatives Resultat der Chromoskopie erhielten. Wir nehmen damit bei diesem Fall 17 an, daß von der Magenwand genügend Salzsäure abgeschieden wurde und die niedrigen Säurewerte einzig und allein durch Neutralisation mit alkalischem Darmsaft bedingt sind. Es ist dies unser einziger Fall, bei dem eine so andauernde und ausreichende Beeinflussung der Säurewerte im Mageninhalt durch rückfließenden Dünndarmsaft zustande kam. Sonst ist uns ein derartiges Vorkommnis an unserem recht reichlichen Krankenmaterial, von dem hier nur ein geringer Teil verarbeitet wurde, niemals untergekommen. Wir halten es daher, abgesehen von dem Vorkommen bei Gastroenterostomie praktisch für zumindest sehr selten.

Die Annahme, daß Hypaciditäten, wenn schon nicht immer und ausschließlich, so doch häufig durch einen über das physiologische Ausmaß gesteigerten Duodenalrückfluß bedingt seien, müssen wir nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen als den Tatsachen nicht entsprechend zurückweisen. Etwas derartiges kommt nur bei vollständiger Insuffizienz des Pylorus vor, praktisch gleichbedeutend mit chirurgischer Ausschaltung desselben, wodurch erst ein so konstanter Rückfluß von Duodenalinhalt ermöglicht wird, so daß dadurch eine gleichmäßige Neutralisation des abgeschiedenen sauren Magensaftes immer prompt und anhaltend zustande kam. Dasselbe konstatiert bei Gastroenterostomie auch *Rotschild*, nur ist er der Meinung, daß ver-

minderte Grade dieses Zustandes auch bei voll suffizientem Pylorus schon ständig vorkommen. Unsere Befunde zeigen aber einen wie unphysiologischen Zustand die Gastroenterostomie und vielleicht noch mehr die Resektion für den Magen bedeuten, der mit seinen Fermenten durch die rasche Entsäuerung seines Inhaltes vom Verdauungsprozeß so gut wie ausgeschlossen ist, dabei aber den Dünndarmfermenten auch nur bescheidene Gastrechte einräumt (Trypsin wird rasch zerstört).

Bevor wir zur Besprechung der bei Magengesunden (sekretorisch normalem Magen) bestehenden Verhältnisse kommen, schalten wir hier noch die Erörterung von 2 Ausnahmefällen ein, deren Beurteilung nach der von *Holler* gegebenen Richtlinie (40—50% des Gesamtchlors werden im gesunden Magen nach Wasserprobefrühstück zu Salzsäure auf der Höhe der Sekretion umgebaut) einige Schwierigkeiten macht (s. Tab. 9).

*Tabelle 9.*

| Name und Diagnose | Art des Versuches | Vor | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. | Nach 60 Min. | Nach 70 Min. | Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Nach 100 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P. F., 64 J. | 8. X. 25 1 | 4 | 24 | 40 | 32 | 50 | 66 | 80 | 82 | 82 | | | MI = 189 ccm |
| Ulcus ventriculi | 200 ccm 2 | 0 | 4 | 16 | 22 | 22 | 24 | 24 | 24 | 22 | | | |
| Pancreatitis | Aqua dest. 3 | 0 | 2 | 12 | 16 | 16 | 18 | 18 | 18 | 24 | | | |
| chronica | per os 4 | | | G | | | | | | | | | |
| I. K., 33 J. | 16. X. 25 1 | 92 | 38 | 38 | 44 | 48 | 60 | 60 | 72 | 88 | 96 | 94 | MI = 297 ccm |
| Pancreatitis | 200 ccm 2 | 15 | 12 | 16 | 16 | 16 | 30 | 16 | 14 | 34 | 16 | 10 | |
| chronica | Aqua dest. 3 | 5 | 10 | 14 | 14 | 14 | 28 | 12 | 8 | 32 | 14 | 8 | |
| | per os 4 | | | D | D | | | D | DT | | | | |

*Fall 25.* P. F., Mann. Ulcus ventriculi. Pankreatitis chronica. Ein Versuch, in dessen Verlauf nirgends Duodenalrückfluß nachgewiesen werden konnte. Während des ganzen Versuches bleiben die Säurewerte niedrig, gleichzeitig aber auch die Gesamtchlorwerte, so daß daß Verhältnis des Chlors der Säure zum Gesamtchlor einen prozentuell hohen Wert erreicht, der trotz der absolut niedrigen Acidität in die von *Holler* bezeichneten physiologischen Prozentzahlen hineinfällt. Nach unseren bisher gegebenen Überlegungen sind wir geneigt, dieses Resultat dahin zu deuten, daß diesem Magen nicht genügend Chlor aus dem Saftstrom zur Verfügung stand, so daß infolgedessen auch die Chlorkonzentration im Mageninhalt (angepaßt an die Verhältnisse im Blute) niedriger ausfällt. Von dem die Magenwand passierenden Chlor wird aber trotzdem in physiologischem Ausmaß Salzsäure gebildet. Wir haben schon oben als Ursache für eine derartige Hypochlorhydrie einen Fall mit Pleuritis (Fall 16), einen mit Lungentuberkulose (Fall 19) und weiter in Mitteilung III einen Fall mit chronischer Pankreatitis (Fall 5) angeführt. Dort machte es uns den Anschein, daß die durch die Erkrankung bedingten vermehrten Chlordepots dem Blute und damit auch dem Magen das Chlor entziehen (Torpor gastricus functionalis). Es ist nun auffallend, daß es sich bei diesem und dem folgenden hier zitierten Fall, die wieder nur eine niedrige Gesamtchlorkonzentration in ihrem Mageninhalt erreichen, ebenfalls um eine Pankreatitis chronica handelt. Beide Patienten hatten zur Zeit der Vornahme des Versuches von seiten

ihres Leidens starke Beschwerden. Wir haben bei unserem Fall 25 noch eine zweite Prüfung des Magenchemismus mit einem Ewald-Boas'schen Tee-Semmelprobefrühstück, das ebenfalls fraktioniert ausgehebert wurde, vorgenommen (Tabelle 10). Diesmal steigen unter dem vermehrten digestiven Reiz die Säurewerte höher an als im 1. Versuch mit destilliertem Wasser, ohne daß sich an der höchsterreichten Gesamtchlorkonzentration etwas ändert.

*Tabelle 10.*

| Art des Versuches | | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. | Nach 60 Min. | Nach 70 Min. | Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10. X. 25 | 1 | 30 | 36 | 44 | 44 | 64 | 66 | 76 | 82 | 82 | MI = 254 ccm |
| Ewald-Boassches | 2 | 4 | 6 | 7 | 17 | 28 | 30 | 32 | 31 | 34 | |
| Probefrühstück | 3 | 0 | 0 | 1 | 6 | 10 | 10 | 12 | 14 | 18 | |
| | 4 | | | | | | | | | | |

Wir haben also in der Tat einen auf digestive Reize normal ansprechenden, also voll funktionstüchtigen Magendrüsenapparat vor uns. Dieses Resultat zeigt den Wert der Beurteilung der Suffizienz resp. Insuffizienz des Magendrüsenapparates nach dem qualitativen Chlorbild im Sinne *Hollers*. Danach haben wir einen voll suffizienten Magendrüsenapparat vor uns, der nach den absoluten Säurewerten ohne Berücksichtigung der Gesamtchlorkonzentration bei einmaliger Ausheberung und selbst noch bei fraktionierter Ausheberung als hyposekretorisch erscheinen muß, trotzdem er es in Wirklichkeit nicht ist. Die Ursache zu dieser scheinbar geringen Sekretionsenergie der Magendrüsen liegt extraventrikulär. Auch über einen solchen Zustand gibt uns danach das qualitative Chlorbild, das wir in der bezeichneten Weise durch fraktionierte Ausheberung gewinnen, Aufschluß.

*Fall 26.* J. K., Frau. Pankreatitis chronica. Zeigt ein dem vorausgehenden Fall analoges Verhalten. Duodenalrückfluß ist an 2 Stellen der Tabelle ersichtlich. Er zeigt nur eine vorübergehende Einwirkung auf das Chlorbild des Mageninhaltes nach der schon genügend beschriebenen Art. Die Gesamtchlorwerte steigen sehr verzögert an, erreichen schließlich nur mit Mühe die untere Grenze der von *Holler* in der vorausgehenden Mitteilung als Norm bezeichneten Höhe.

Wir glauben aber diesbezüglich hier eine kleine Korrektur nach unserer heutigen Vorstellung einschalten zu müssen. Wir sind auf Grund unserer heute größeren Erfahrung geneigt, die untere Grenze für die normale Gesamtchlorkonzentration ein wenig höher anzusetzen als mit 90 Titereinheiten; bei streng physiologischen Verhältnissen des Chlorstoffwechsels scheint vom menschlichen Magen (mit der einen Ausnahme kompletter Anadenie) immer eine Gesamtchlorkonzentration von über 100 Titereinheiten bei fraktionierter Ausheberung eines chlorfreien oder chlorarmen Probeessens erreicht zu werden. Wir möchten also den Wert von 100 Titereinheiten als physiologische untere Grenze der Gesamtchlorkonzentration für die Bevölkerung in Wien bezeichnen.

Die Säurewerte fallen bei unserem letztzitierten Fall 26 durchweg niedrig aus, trotzdem erreicht das qualitative Chlorbild wiederholt die von uns als physiologisch bezeichneten Prozentwerte für das Chlor der Säure. Nach dieser Überlegung können wir die beiden letztzitierten Fälle (Fall 25 und 26) den anschließend zu besprechenden Normalfällen, was die sekretorische Funktion der Magenschleimhaut anlangt, zuzählen.

Wir haben schon oben erwähnt, daß aphysiologisch niedrige Chlorwerte im Mageninhalt außer bei diesen extraventrikulär gelegenen Ursachen auch bei Gastritis von uns angetroffen werden konnte. Es macht den Eindruck, als ob nach der Vorstellung von *Krjukow* und *Kassirskyi* in der Tat der von der Magenschleimhaut produzierte viele Schleim die Abscheidung der Salzsäure und überhaupt die des Chlors in das Mageninnere erschwert. Neben niedrigen Chlorwerten fallen bei solchen Gastritiden, wie gleichfalls schon oben erwähnt, häufig die starken Schwankungen in der Gesamtchlorkurve auf, die ohne Duodenalrückfluß zustande kommen. Tab. 11 bringt einen solchen Ausheberungsbefund von einer Patientin, bei der eine andere Diagnose als Gastritis nicht gestellt werden konnte.

*Tabelle 11.*

| Art des Versuches | | Vor | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. | Nach 60 Min. | Nach 70 Min. | Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Nach 100 Min. | Nach 110 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. III. 26 | 1 | 94 | 22 | 30 | 42 | 52 | 80 | 62 | 70 | 90 | 90 | 78 | 72 | MI = 122 ccm |
| 200 ccm | 2 | 28 | 6 | 6 | 14 | 18 | 32 | 16 | 38 | 44 | 56 | 36 | 24 | |
| Aqua dest. | 3 | 22 | 2 | 4 | 10 | 14 | 30 | 14 | 34 | 40 | 52 | 32 | 20 | |
| per os | 4 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | |

In Tab. 12 haben wir Versuchsresultate von Patienten mit vollständig normalem Magenchemismus verzeichnet. Der qualitative Chlorindex beträgt bei allen zwischen 40 und 50%.

*Fall 27.* H. A., Mann. Leichte chronische Pyelitis und Neurasthenie. Ein Rückfluß von Duodenalinhalt läßt sich an keiner Stelle der Tabelle konstatieren. Im nüchternen Mageninhalt ist etwas Schleim.

*Fall 28.* F. R., Mann. Cholecystitis chronica. Auch im Verlauf dieses Versuches fand nirgends Duodenalrückfluß statt.

*Fall 29.* P. B., Frau. Neurosis ventriculi. Nur in der 1. Probe nach Probewassertrunk ist Diastase positiv, sonst besteht während des Verlaufes des ganzen Versuches kein Anhaltspunkt für Duodenalrückfluß.

*Fall 30.* T. O., Mann. Colitis chronica. Nur in einer einzigen Probe, ziemlich am Beginn des Versuches ist Diastase positiv, sonst fehlt jedes Zeichen für Duodenalrückfluß. In einigen Proben ist etwas Schleim.

*Fall 31.* N. O., Mann. Cholelithiasis. Der Pat. erhält 40 Minuten vor der Entnahme der 1. Mageninhaltsprobe 2 ccm 1 proz. Indigocarminlösung intravenös. Es fallen alle Mageninhaltsproben grasgrün aus, ein Zeichen, daß Duodenalinhalt

*Tabelle 12.*

| Nr. | Name und Diagnose | Art des Versuches | | Vor | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. | Nach 60 Min. | Nach 70 Min. | Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Nach 100 Min. | Nach 110 Min. | Nach 120 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27 | H. A., 48 J. | 24. X. 25 | 1 | 124 | 48 | 84 | 84 | 86 | 100 | 92 | 120 | 106 | 110 | 114 | 120 | | MI = 330 ccm |
| | Colitis chronica — | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 36 | 14 | 40 | 38 | 39 | 48 | 46 | 44 | 40 | 38 | 38 | 42 | | |
| | Neurasthenie | per os | 3 | 30 | 12 | 39 | 36 | 38 | 46 | 44 | 42 | 38 | 34 | 36 | 38 | | |
| | | | 4 | S | | | | | | | | | | | | | |
| 28 | F. R., 31 J. | 4. XI. 25 | 1 | 108 | 34 | 44 | 60 | 76 | 78 | 98 | 98 | 108 | 112 | | | | MI = 270 ccm |
| | Cholecystitis | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 12 | 4 | 8 | 20 | 28 | 30 | 40 | 36 | 42 | 53 | | | | |
| | chronica | per os | 3 | 0 | 2 | 6 | 18 | 26 | 26 | 38 | 30 | 34 | 46 | | | | |
| | | | 4 | S | | | | | | | | | | | | | |
| 29 | B. P., 15 J. | 26. XI. 25 | 1 | 132 | 36 | 32 | 46 | 52 | 72 | 76 | 78 | 88 | 106 | 110 | | | MI = 220 ccm |
| | Neurosis ventriculi | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 42 | 8 | 12 | 14 | 24 | 34 | 36 | 38 | 34 | 46 | 55 | | | |
| | | per os | 3 | 30 | 4 | 10 | 12 | 22 | 32 | 34 | 34 | 28 | 40 | 44 | | | |
| | | | 4 | | D | | | | S | | | | | | | | |
| 30 | T. O., 40 J. | 2. XII. 25 | 1 | 112 | 32 | 62 | 86 | 106 | 106 | 104 | 110 | 114 | 114 | 110 | 104 | 106 | MI = 173 ccm |
| | Colitis chronica | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 36 | 10 | 32 | 44 | 36 | 30 | 30 | 40 | 46 | 54 | 50 | 42 | 48 | Keine der Magen- |
| | | per os u. 40 Min. vor- | 3 | 28 | 10 | 32 | 36 | 28 | 26 | 26 | 36 | 42 | 50 | 44 | 36 | 42 | inhaltsproben wurde |
| | | her 2 ccm 1proz. Indi- | 4 | DS | | | DS | S | S | | | | | | | | durch das Indigo- |
| | | gokarmin intravenös | | | | | | | | | | | | | | | karmin verfärbt |
| 31 | N. E., 47 J. | 7. XII. 25 | 1 | 120 | 54 | 42 | 50 | 74 | 74 | 84 | 102 | 100 | 100 | 98 | 92 | 104 | MI = 199 ccm |
| | Chronischer Blasen- | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 54 | 16 | 6 | 12 | 16 | 18 | 32 | 42 | 50 | 44 | 38 | 32 | 52 | Alle Mageninhalts- |
| | katarrh nach Gonor- | per os u. 40 Min. vor- | 3 | 46 | 14 | 2 | 6 | 6 | 12 | 28 | 40 | 46 | 40 | 34 | 24 | 46 | proben sind durch In- |
| | rhöe — Pyelitis | her 2 ccm 1proz. Indi- | 4 | | G | G | DG | DTG | DG | DG | DG | DG | G | G | DG | DG | digokarmin verfärbt |
| | | gokarmin intravenös | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32 | K. F., 63 J. | 9. XII. 25 | 1 | 140 | 62 | 60 | 72 | 94 | 112 | 128 | 128 | 130 | 136 | 138 | 140 | 140 | MI = 189 ccm |
| | Status post Chole- | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 38 | 16 | 12 | 30 | 34 | 48 | 38 | 24 | 26 | 32 | 28 | 46 | 52 | Alle Mageninhalts- |
| | cystektomiam wegen | per os u. 45 Min. vor- | 3 | 30 | 14 | 10 | 26 | 30 | 40 | 34 | 18 | 18 | 24 | 10 | 30 | 42 | proben sind durch In- |
| | Cholecystitis u. Peri- | her 2 ccm 1proz. Indi- | 4 | S | | S | DS | D | D | D | D | D | DT | DTG | DG | DG | digokarmin verfärbt |

regurgitiert ist. In etlichen Mageninhaltsproben ist Diastase, in einer einzigen Trypsin positiv. Überall ist Gallenbeimengung erfolgt. Nach *Katsch* und *Kalk* können wir diesen Fall als spätaciden bezeichnen; es scheint, daß dieser verspätete Säureanstieg z. T. auf Duodenalrückfluß beruht, doch sind bis zur 60. Minute auch noch die Gesamtchlorwerte verhältnismäßig niedrig, so daß also bis zu diesem Zeitpunkt sicher auch die Säureproduktion verringert ist.

*Fall 32.* K. F., Mann. Status post cholecystectomiam wegen Cholecystitis und Pericholecystitis. Neurosis intestini. Auch bei diesem Pat. wurden 40 Minuten vor Entnahme der 1. Mageninhaltsprobe 2 ccm einer 1 proz. Indigocarminlösung intravenös injiziert. Der Farbstoff ist in allen Mageninhaltsproben enthalten, ebenso ist Diastase meistens, Trypsin nur 2 mal positiv. Auffallend sind bei diesem Fall die sehr hohen Gesamtchlorwerte am Ende der Tabelle.

Es zeigt sich also, daß auch bei den Fällen mit normalem Magenchemismus Rückfluß von Duodenalinhalt zu den häufigen Vorkommnissen gehört, aber auch hier auf die Höhe der Säurekonzentration nur vorübergehend eine Einwirkung in der von uns schon zur Genüge beschriebenen Art zeigt (Neutralisation und folgende Anregung der Säureproduktion). Im wesentlichen macht es den Eindruck, daß der Magen sich die Konzentration seiner Säure selbst reguliert, wobei er hierzu von dem vorhandenen Betriebsmaterial aus den Körpersäften schöpft.

Es bleibt uns so noch eine letzte Gruppe von Säuresekretionsstörungen zu besprechen: Die Hyperaciden. Tab. 13 enthält die Resultate von 7 Fällen, die sich nach der von *Holler* gegebenen Beurteilung nach dem qualitativen Chlorbild deshalb als hyperacid erweisen, weil das Chlor der Säure zeitweise über 50% des Gesamtchlorwertes ausmacht.

*Fall 33.* T. G., Mann. Ulcus duodeni. Pankreatitis chronica. Duodenalrückfluß findet sich an einer einzigen Stelle am Ende der Tabelle verzeichnet und scheint sich nur auf Rückfluß von Galle zu beziehen. Die höchsten Aciditätswerte fallen mit den höchsten Prozentzahlen für das Chlor der Säure zusammen. Die Gesamtchlorwerte erreichen trotz Hyperacidität bei diesem Fall von Pankreatitis eben noch die untere Grenze des Physiologischen. Es fällt in der Tabelle bei diesem Falle weiter auch der rasche Anstieg der Acidität auf. Dafür ist nach *Kalk* und *Dissé* die rasche Austreibung des eingeführten Wassers aus dem Magen im Verein mit gesteigerter Drüsenfunktion verantwortlich zu machen, ein Verhalten, das die beiden Autoren als frühacid bezeichnen.

*Fall 34.* B. L., Mann. Ulcus duodeni. Auffallend sind bei diesem Fall die niedrigen Gesamtchlorwerte, wodurch die Prozentzahlen für das Chlor der Säure trotz absolut niedriger Acidität hoch ausfallen. Wie bei den Fällen 25 und 26 nehmen wir auch hier an, daß die Ursache hierzu in außerhalb des Magens gelegenen Verhältnissen zu suchen ist, und rechnen diesen Fall daher nach der Hollerschen Einteilung zu den hyperaciden. Eine fraktionierte Ausheberung eines Ewald-Boas'schen Probefrühstücks 1 Tag später, orientiert uns weiter über die Richtigkeit unserer Annahme. Diesmal steigen die Gesamtchlorwerte zur normalen Höhe an und die Säurewerte sind ausgesprochen hoch, so daß auch hier der Prozentgehalt des Gesamtchlors an Chlor der Säure ein hyperacider wird. Die erste mit Wasser gewonnene Aciditätskurve bei diesem Kranken repräsentiert einen asthenischen Typus der Magensekretion (*Simnitzky*), die anfangs normal

*Tabelle 13.*

| Nr. | Name und Diagnose | Art des Versuches | | Vor | Nach 10 Min. | Nach 20 Min. | Nach 30 Min. | Nach 40 Min. | Nach 50 Min. | Nach 60 Min. | Nach 70 Min. | Nach 80 Min. | Nach 90 Min. | Nach 100 Min. | Nach 110 Min. | Nach 120 Min. | Nach 130 Min. | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 33 | T. G., 43 J. | 9. X. 25 | 1 | 110 | 16 | 62 | 90 | 108 | 108 | 110 | 106 | 108 | | | | | | MI = 274 ccm |
| | Pancreatitis | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 38 | 10 | 42 | 54 | 68 | 52 | 46 | 52 | 48 | | | | | | |
| | Ulcus duodeni | per os | 3 | 30 | 8 | 40 | 50 | 64 | 48 | 34 | 42 | 42 | | | | | | |
| | | | 4 | | | | | | | *GS* | *G* | *G* | | | | | | |
| 34 | B. L., 35 J. | 13. X. 25 | 1 | 86 | 40 | 58 | 60 | 76 | 60 | 66 | 76 | 80 | 66 | 64 | | | | MI = 259 ccm |
| | Ulcus duodeni | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 32 | 22 | 34 | 36 | 40 | 30 | 22 | 28 | 38 | 4 | 4 | | | | |
| | | per os | 3 | 24 | 18 | 30 | 32 | 36 | 20 | 14 | 20 | 30 | 0 | 0 | | | | |
| | | | 4 | S | | | | | | S | G | G | S | S | | | | |
| 34a | | 14. X. 25 | 1 | | 32 | 49 | 60 | 108 | 108 | 100 | 100 | 98 | 95 | 107 | 92 | 102 | | MI = 344 ccm |
| | | Ewald-Boassches | 2 | | 23 | 30 | 48 | 50 | 62 | 66 | 50 | 54 | 56 | 56 | 53 | 50 | | |
| | | Probefrühstück | 3 | | 10 | 16 | 30 | 41 | 54 | 56 | 40 | 44 | 46 | 36 | 44 | 42 | | |
| | | | 4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 | B. A., 31 J. | 19. X. 25 | 1 | 78 | 48 | 66 | 88 | 100 | 106 | 106 | 108 | 106 | 106 | 112 | | | | MI = 226 ccm |
| | Ulcus duodenie | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 10 | 28 | 36 | 44 | 52 | 64 | 44 | 38 | 38 | 36 | 40 | | | | |
| | Icterus haemolyticus | per os | 3 | 2 | 26 | 30 | 38 | 46 | 58 | 38 | 32 | 36 | 32 | 36 | | | | |
| | nach Splenektomie | | 4 | G | | | | | | | | | | | | | | |
| 36 | K. K., 54 J. | 20. X. 25 | 1 | 114 | 70 | 40 | 62 | 106 | 110 | 114 | 124 | 130 | | | | | | MI = 80 ccm |
| | Hypertonie | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 32 | 26 | 20 | 34 | 55 | 48 | 60 | 84 | 50 | | | | | | |
| | | per os | 3 | 22 | 22 | 18 | 32 | 50 | 40 | 50 | 80 | 40 | | | | | | |
| | | | 4 | | | | | | | | | DTG | | | | | | |
| 37 | R. H., 23 J. | 29. X. 25 | 1 | 98 | 42 | 48 | 56 | 58 | 76 | 98 | 98 | 100 | | | | | | MI = 225 ccm |
| | Cholelithiasis | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 10 | 14 | 16 | 24 | 18 | 36 | 52 | 42 | 52 | | | | | | |
| | | per os | 3 | 2 | 12 | 15 | 21 | 10 | 34 | 48 | 38 | 48 | | | | | | |
| | | | 4 | S | | | | D | | | | | | | | | | |
| 38 | Sch. W., 34 J. | 4. II. 26 | 1 | 86 | 50 | 50 | 72 | 76 | 78 | 84 | 100 | 110 | 108 | 108 | 108 | 76 | 62 | MI = 185 ccm |
| | Neurosis ventriculi | 200 ccm Aqua dest. | 2 | Spur | 14 | 16 | 26 | 36 | 46 | 42 | 54 | 58 | 44 | 46 | 40 | 22 | 8 | |
| | | per os | 3 | 0 | 12 | 12 | 20 | 30 | 40 | 34 | 46 | 54 | 40 | 42 | 38 | 14 | 0 | |
| | | | 4 | S | S | | D | D | D | D | D | | | | | D | DT | |
| 39 | H. L., 30 J. | 1. II. 26 | 1 | | 50 | 50 | 62 | 78 | 90 | 90 | 90 | 118 | 118 | 118 | | | | MI = 174 ccm |
| | Neurosis ventriculi | 200 ccm Aqua dest. | 2 | | 10 | 22 | 32 | 46 | 56 | 62 | 64 | 78 | 66 | | | | | |
| | | per os | 3 | | 4 | 20 | 30 | 44 | 54 | 58 | 58 | 64 | 62 | | | | | |
| | | | 4 | | DG | | | G | | | D | DTG | DTG | | | | | |
| 39a | | 12. II. 26 | 1 | 104 | 28 | 50 | 66 | 92 | 116 | 130 | 124 | 128 | 134 | 124 | 130 | 118 | 120 | MI = 187 ccm |
| | | 200 ccm Aqua dest. | 2 | 44 | 10 | 24 | 40 | 56 | 82 | 84 | 70 | 66 | 83 | 76 | 100 | 70 | 64 | |

stark ist, später bald abnimmt. Das zweite Untersuchungsergebnis nach Probefrühstück liefert eine Normalkurve, die den Höhepunkt der Säure nach etwa 60 Minuten erreichen soll und bei der die Sekretion bei etwa gleichbleibender oder nur wenig erniedrigter Acidität durch etwa 2 Stunden anhält (*Rehfuß*, *Simnitsky*, *Katsch* und *Kalk*).

*Fall 35.* B. A., Mann. Ulcus duodeni. Icterus haemolyticus nach Splenektomie. Es handelt sich um denselben Patienten, der in Mitteilung III unter Fall 4 zitiert erscheint. Die dort angegebenen Versuchsresultate sind zu einer Zeit gewonnen, wo Pat. schon lange Zeit eine sehr hohe Chlorzufuhr, etwa 16 g pro die, erhielt, und sind mit Coffein-Wassertrunk erzielt. Der in dieser Tabelle wiedergegebene Versuch weicht dadurch von dem vorausgehenden ab, daß Pat. täglich nur 10 g Kochsalz erhielt und diesmal der Magen nur mit Aqua destillata gefüllt wurde. Dementsprechend fallen zunächst mit Rücksicht auf die niedrigere Chloreinstellung die Gesamtchlorwerte geringer aus und infolge des Wegfalles des Coffeinreizes bleibt auch die Acidität unter der früheren Höhe. Das Verhältnis zwischen Gesamtchlor und Chlor der Säure zeigt uns ein hyperacides Verhalten des Chlorbildes im Mageninhalt. Ein Rückfluß von Duodenalinhalt ist abgesehen von der nüchtern gewonnenen Mageninhaltsprobe sonst in keiner Probe zu konstatieren gewesen.

*Fall 36.* K. K., Mann. Hypertonie. Eine ausgesprochene Hyperacidität, bei der nur zu der am Schlusse gewonnenen Mageninhaltsprobe Duodenalinhalt beigemengt ist.

*Fall 37.* R. H., Mann. Cholelithiasis, Pankreatitis chronica. Ein Fall, der, wenn wir den Prozentgehalt des Gesamtchlors an Chlor der Säure im Magen zur Grundlage unserer Beurteilung nehmen, eben noch zu den Hyperaciden gehört. Duodenalrückfluß können wir in der 30. Minute des Versuches aus dem positiven Diastasebefund und dem charakteristischen Verhalten des Chlorbildes eruieren. Die Einwirkung des Rückflusses war, wie Tabelle zeigt, eine sehr flüchtige.

*Fall 38.* Sch. W., Mann. Neurosis ventriculi. Beimengung von Duodenalflüssigkeit zu den Mageninhaltsproben ist häufig nachzuweisen. Die Einwirkung auf das Chlorbild des Mageninhaltes ist dabei eine geringe, sie äußert sich in einem mäßigen Auseinanderrücken des Wertes für das Chlor der Säure von dem des Gesamtchlors. Erst in den beiden letzten Fällen tritt bei einem neuerlichen Rückfluß gleichzeitig mit dem Erlahmen der Sekretionsenergie der Magendrüsen eine auffallende Abnahme der Säurewerte und des Gesamtchlorwertes auf.

Der Fall gehört nach der Hollerschen Einteilung eben noch zu den Hyperaciden, erreicht aber nur normal hohe absolute Säurewerte. Im übrigen zeigt die Kurve den ausgesprochen asthenischen Typus der Magensekretion (nach *Simnitzky*) oder larvierter Acidität (nach *Rehfuss*). *Heilmeyer* findet einen solchen labilen Sekretionstyp bei der Mehrzahl der Fälle von Hyperchlorhydrie. Er kommt dadurch zustande, daß die Magendrüsen bei diesen Fällen auf den digestiven Reiz hin mit der Absonderung eines immer stärker sauer werdenden Saftes bis zur maximalen Konzentration antworten, um sich dann nach erreichter Höhe rasch zu erschöpfen und nur mehr einen wenig sauern Saft, meist auch nur mehr in sehr geringer Menge zu liefern. Besonders sind es nach *Heilmeyer* Neurastheniker, die diesen „asthenisch-labilen Sekretionstyp“ bei Hyperchlorhydrie bieten, als „Ausdruck der reizbaren Schwäche des gesamten Nervensystems“. Bei Hunden, die nach *Pawlow*

und *Heidenhain* operiert waren und deren Ductus choledochus unterbunden war, konnte *Simnitzky* gleichfalls diesen asthenischen Typus der Magensaftsekretion beobachten. Für das Fallen der Säure am Ende der Verdauung brachte seinerzeit *Pfaundler* die wohl wenig zusagende Erklärung, daß zu dieser Zeit ein in das Antrum pyloricum ergossenes alkalisches Sekret der Pylorusdrüsen den sauren Magensaft allmählich neutralisiert. Mangelhafte oder verspätete Neutralisation in der letzten Verdauungsperiode bewirke Hyperacidität.

*Fall 39.* H. L., Mann. Neurosis ventriculi. Bei diesem Pat. haben wir, 2 Versuche unternommen. Den ersten bei einer täglichen Chlorzufuhr von 6 g, den zweiten bei einer täglichen Chlorzufuhr von 12 g Natriumchlorid. Der Versuch wurde erst beide Male unternommen, nachdem die tägliche Ausscheidung von Natriumchlorid im Harn eine gleichmäßige geworden war. Der ungleichen Chlorzufuhr entsprechend fallen auch die Resultate bei beiden Ausheberungen verschieden aus; beide Male verhält sich Pat. hyperacid. Im 1. Versuch ist der höchste Gehalt des Gesamtchlors an Chlor der Säure 46%, im 2. Versuch sogar 76%; dabei sind die Gesamtchlorwerte und auch die Aciditäten hier bedeutend höher. Es wird also bei reicherer Einfuhr von Salz in den Organismus dieser Hyperaciden mehr Chlor in den Magen ausgeschieden, wobei bei diesem vermehrten Durchtritt von Chlor durch die Magenschleimhaut auch die elektive Drüsenfunktion zur Produktion von Säure gesteigert angeregt wird.

Rückfluß von Duodenalinhalt hat in beiden Versuchen wiederholt stattgefunden, ohne eine anhaltende Einwirkung auf die Höhe der Acidität zu bewirken. Der 2. Versuch (am 12. II. 1926) zeitigt den bekannten Klettertyp der Salzsäurekurve (*Rehfuß*, *Katsch* und *Kalk*). Die starken Schwankungen der Säurekonzentration werden von den Gesamtchloriden nur wenig ausgiebig mitgemacht.

Es zeigt sich, daß die Senkungen der Säurewerte tatsächlich, wie sich das *Rotschild* vorstellt, vielfach durch Duodenalrückfluß bedingt sind. Das ist aus dem Verhalten der Pankreasfermente und der Galle in den Mageninhaltsproben klar ersichtlich. Derselbe Dünndarminhalt, der aber das Fallen der Säure durch Neutralisation bewirkt, belebt auch die Säureproduktion neu, so daß nach dem Sturz der Säure ein neuerlicher Anstieg über die alte Höhe hinaus erfolgt. Es ist nach unseren bisherigen Ausführungen klar, daß zur Erreichung eines solchen Resultates ein überempfindlicher Magendrüsenapparat gehört. Duodenalrückfluß im Verein mit einem pathologischen Reizzustand des sezernierenden Drüsenapparates scheint darnach den Klettertyp zu bewirken. Auch nach *Katsch* und *Kalk* hängen Zacken und Treppen im Kurvenverlauf nur zum Teil mit Duodenalrückfluß zusammen.

Wir sehen damit, daß auch bei Hyperacidität der Magen selbst die Höhe der Säurekonzentration in seinem Inhalt entscheidet. Es fällt bei Hyperaciden vielfach auf, daß die durch Duodenalrückfluß bedingten Änderungen des qualitativen Chlorbildes im Mageninhalt flüchtiger vor sich gehen, wie es wohl der hohen Avidität der Magendrüsenfunktion bei diesen Fällen entspricht. Rückfluß von Dünndarmsaft in den Magen gehört aber auch bei den Hyperaciden zu den regel-

mäßigen Vorkommnissen und tritt wohl immer dann auf, wenn sich der Pylorus zu einer Zeit öffnet, wo das Duodenum voll ist. Die Angabe *Diehls*, daß Diastase nur bei Anacidität, Hyp- und Normacidität im Magen zu finden ist, während bei den Fällen mit Hyperacidität und Hypersekretion Diastase nicht nachzuweisen ist, da sie bei Pylorusverschluß durch die hohe H-Konzentration zerstört wird, ist zumindest in dieser extremen Form nicht richtig. Nach unseren Versuchen und nach den Beobachtungen von *Gross* hat sich die Diastase gegen Säuren recht resistent erwiesen. Die Gesamtchlorkonzentration überschreitet auch bei Hyperaciden selten und wenn, so nur unbedeutend die Höhe, die wir bei Normaciden kennen und vor allem bleibt der Ulcusmagen entgegen der Angabe von *Woenkhaus* mit seiner Chlorkonzentration innerhalb der physiologischen Grenzen. *Woenkhaus* will bei geschwürigen Prozessen im Magen, ob sie hyper- oder hypacid waren, regelmäßig bedeutend erhöhte Chlorwerte (doppelt so hoch wie bei Magengesunden) nachgewiesen haben. Unsere Befunde zeitigen nirgends ein derartiges Resultat.

Alles in allem können wir als Resultat unserer hier niedergelegten Untersuchungsergebnisse und in Beantwortung der in der vorausgehenden Mitteilung erwähnten Fragestellung, ob der Magen mit eigenen Mitteln oder unter Zuhilfenahme des Duodenalinhaltes seine Acidität reguliert, zusammenfassend sagen:

1. Der Magen reguliert mit Hilfe seines Drüsenapparates die Konzentration der Salzsäure in seinem Inhalt in erster Linie selbst.

2. Rückfluß von Inhalt aus dem Duodenum in den Magen kann jederzeit vorkommen, und zwar gleichhäufig bei Fällen mit normalen Säurewerten, wie bei Hyp-, An- und Hyperaciditäten. *Galewski* bekam bei Füllung des Magens mit 300 ccm ungesüßten Tees in etwa 25% der Fälle Duodenalbeimengung zum Mageninhalt. *Silva Melo* erhielt mit Alkoholprobetrunk bei 90% Gallerückfluß. *H. Strauss* konstatierte, daß Gallenrückfluß besonders leicht erfolgt, wenn der Mageninhalt rein flüssig ist. Mit den bekannten Erregern der Pankreassekretion, mit Säuren und Fetten, bekommen wir, wie schon oben erwähnt, gleichfalls gehäuft Duodenalrückfluß in den Magen. Ein derartiger Rückfluß (auch des stark alkalischen Pankreassekretes) bewirkt durch Neutralisation der Salzsäure nur eine vorübergehende Änderung des qualitativen Chlorbildes im Mageninhalt. Durch die dadurch noch angeregte Magendrüsenfunktion kommt es danach rasch zu einem Ausgleich auf die früher vorhandenen Verhältnisse oder noch darüber hinaus.

3. Zum Nachweis des Duodenalrückflusses ist vor allem der Befund von Bestandteilen des Dünndarminhaltes im Magen notwendig. Als solche kommen die Galle und die Pankreasfermente, unter ihnen in erster Linie die Diastase in Betracht. Weiter erkennen wir statt-

gefundene Beimengungen von Dünndarminhalt zum Mageninhalt auch durch die charakteristische Änderung des qualitativen Chlorbildes in den zur selben Zeit entnommenen Mageninhaltsproben.

4. Im qualitativen Chlorbild fällt nach Duodenalrückfluß die große Distanz der Werte zwischen Salzsäure und Gesamtsalzsäure auf, sowie der gleichzeitig gewöhnlich unverändert hoch bleibende Gesamtchlorwert. Manchmal fällt dieser auch etwas niedriger aus, besonders wenn wir uns bereits auf der Höhe der Sekretion befinden, wo wir dann als weiteres Zeichen der erschöpften Drüsenfunktion gleichzeitig gewöhnlich auch niedrige Gesamtsäurewerte konstatieren. Befinden wir uns aber zur Zeit des Duodenalrückflusses noch bei niedrigen Säure- und Chlorwerten, so erfolgt auf den Reiz des Duodenalinhaltes hin ein Anstieg der Gesamtchlorwerte, als Zeichen der Anregung der Drüsenfunktion, während die Säurewerte steigen oder fallen, je nachdem ob die Säureproduktion oder die Säureneutralisation überwiegt. Der Gehalt des Mageninhaltes an gebundener Salzsäure ist in solchen Zeiten immer hoch.

5. Von den Fermenten ist die Diastase, die von einer gesunden Drüse erzeugt ist, sehr säurebeständig und daher nach erfolgtem Duodenalrückfluß ziemlich lange im Mageninhalt vorhanden. Sie eignet sich daher besser zum Nachweis von Dünndarmflüssigkeit im Magen als das Trypsin, das im sauren Mageninhalt rasch zerstört wird. Im säurefreien Magen bleibt auch Trypsin lange Zeit funktionstüchtig erhalten. Das Verhalten des Steapsins haben wir mit Rücksicht auf die oben bezeichneten Gründe, die es als Mittel zur Entscheidung unserer Fragestellung derzeit ungeeignet erscheinen lassen, nicht ausprobiert.

6. Weiter geht aus unseren Versuchen hervor, daß parenteral zugeführtes Indigocarmin, das, wie wir wissen, nur durch die Galle ausgeschieden wird, häufig im Mageninhalt anzutreffen ist. Es kann nur aus dem Duodenum in den Magen gelangt sein. Auch daraus entnehmen wir, daß ein Rückfluß von Darminhalt in den Magen jederzeit vorkommen kann. Andererseits sind wir auf einige Fälle gestoßen, bei denen trotz stundenlanger fraktionierter Ausheberung eine Blaufärbung des Mageninhaltes nicht aufgetreten ist.

7. Die Galle verrät sich im Mageninhalt durch gelbe oder grünliche Verfärbung desselben. Bei fraglichen Proben haben wir ihre Anwesenheit durch die bekannten chemischen Reaktionen nachgewiesen. Fehlen der Galle schließt nicht aus, daß trotzdem Duodenalrückfluß stattgefunden hat. Es kann jederzeit Pankreas- und Darmsaft ohne Beimengung von Galle in den Magen regurgitieren.

8. Immer tritt bei Vermengung von Duodenalinhalt mit Mageninhalt, solange daraus noch eine saure Mischung resultiert, eine Trübung

des Gemisches auf, die wieder verschwindet, wenn alkalisiert wird. Dieses in vitro leicht zu verfolgende Geschehen erfolgt selbstverständlich ganz analog auch im Magen, wenn Duodenalrückfluß stattgefunden hat. Die Reaktion beruht auf Fällung der Mucine der Dünndarmflüssigkeit durch Säure und ist als Symptom für Duodenalrückfluß gut zu verwerten.

9. Die Salzsäurekonzentration im Mageninhalt ist in erster Linie das Resultat der Funktionsenergie seines Drüsenapparates. Mit Hilfe desselben reguliert der Magen die Säurewerte seines Inhaltes. Daß als weiteres Ventil, den Magen vor Übersäuerung zu schützen, noch die Hilfe des alkalischen Darmsaftes wesentlich in Betracht kommt, ist nach den Resultaten unserer Versuche nicht sehr wahrscheinlich. Vor allem regt Anwesenheit von Dünndarminhalt im Magen nach vorübergehender Neutralisation zu vermehrter Salzsäureproduktion an. Wir sind also gerade auf das Gegenteil von dem gestoßen, was ein Teil der Autoren aus den Resultaten der *Pawlow*schen Hundeversuche sich abzuleiten bemüht, daß nämlich ungenügender Duodenalrückfluß oder nicht genügender Alkalescenzgrad desselben infolge mangelhafter Neutralisation der Säure Hyperacidität bewirke. Wir schließen eine derartige Ursache für Hyperacidität nach unseren Versuchsergebnissen überhaupt aus. Wo weiter nach nachgewiesenem Duodenalrückfluß in den Magen, besonders solange wir uns noch nicht auf dem Höhestadium der Sekretion befinden, kein deutlicher Anstieg der Säurewerte erfolgt, weist schon dies allein auf eine schlechte Drüsenfunktion hin. So gehört die Anregung und nicht die Erlahmung der Säuresekretion im Magen durch Dünndarmsaft zu den physiologischen Vorkommnissen. Ein dauerndes Niedrigbleiben der Säurewerte im Magen durch Duodenalrückfluß ist nur bei anhaltendem Vorkommen desselben möglich. Wir konnten es praktisch nur bei offener Verbindung des Duodenums mit dem Magen konstatieren, und wir bezweifeln, ob eine derartige komplette Pylorusinsuffizienz anders überhaupt vorkommt.

10. Die Beurteilung der Funktionsenergie des salzsäureproduzierenden Magendrüsenapparates nach dem qualitativen Chlorbild des Mageninhaltes erfährt durch den in der Tat zeitweise stattfindenden Duodenalrückfluß keine Einschränkung, vorausgesetzt, daß wir in fraktioniert entnommenen Mageninhaltsproben so lange untersuchen, als überhaupt nach dem Probeessen ein Magensekret zu gewinnen ist. Eine einmalige Ausheberung, wie sie bisher die *Ewald-Boas*sche Vorschrift für das Teefrühstück angibt, erscheint auch in diesem Lichte als nicht sehr zuverlässige Methode. Wir können dabei zufällig auf durch momentanen Duodenalrückfluß bewirkte, sehr niedrige Aciditätswerte stoßen, während uns über den wahren Wert der Funktionsintensität des Magendrüsenapparates eine kurze Zeit später entnommene Magenprobe richtig aufklären würde.

11. Für das von *Holler* empfohlene Probewasserfrühstück beträgt der physiologische Gehalt des Gesamtchlors an Säurechlor auf der Höhe der Sekretion, also der von uns als qualitativer Chlorindex bezeichnete Wert, 40—50% in Wien. Tiefere Werte bedeuten hier Hypacidität, höhere Hyperacidität. Die höchsten Gesamtchlorwerte, die der Mageninhalt im Verlaufe eines derartigen Probewasserfrühstücks erreicht, liegen bei uns etwa zwischen 100 und 130 Titereinheiten. Berechnen wir uns aus diesen beiden Werten (aus dem physiologischen Chlorindex und den physiologischen Gesamtchlorwerten) die physiologischen absoluten Salzsäurewerte, so bekommen wir als untere Grenze 40, als obere Grenze höchstens 65 Aciditätsgrade, was nach den Angaben in der Literatur tatsächlich den physiologischen Aciditäten in unserer Gegend entspricht.

12. In dieser Art ist uns der qualitative Chlorindex (das qualitative Chlorbild) ein Ausdruck für die Funktionsintensität des Magendrüsenapparates und orientiert uns auch dort richtig, wo infolge zu geringen Materials zur Salzsäureproduktion (wo also dem Magen infolge extraventrikulär gelegener pathologischer Verhältnisse nicht genügend Chlor zur Verfügung steht) die Säurewerte, absolut genommen, niedrig ausfallen.

13. Gesetzt den Fall, daß die Vorstellung, wonach das Chlor als Chlorid und Säure die Magenwand passiert, nicht zu Recht bestünde, so kann der von uns aufgestellte qualitative Chlorindex nach unseren praktisch gewonnenen Erfahrungen dennoch nicht an Bedeutung verlieren. Es scheint ja außerdem auch die sekretionserregende Wirkung der Duodenalflüssigkeit auf den Magendrüsenapparat danach angetan, die von uns konstatierten Beziehungen zwischen Chlor der Säure und der Chloride je nach der Sekretionsenergie des Drüsenapparates zu gestalten. Bei hypersensiblen Magendrüsen wird wesentlich mehr Säure produziert, als durch die alkalischen Valenzen der Dünndarmflüssigkeit neutralisiert werden kann. Die Mehrproduktion an Säure überwiegt so wesentlich über die Säureneutralisation, daß die physiologischen Säurewerte im Mageninhalt überschritten werden und — was dem gleichbedeutend ist — damit auch der qualitative Chlorindex mehr als 50% ausmachen muß. Sinngemäß können wir diese Auslegung auch für die Hypaciditäten in Anwendung bringen. Wir zweifeln nicht, daß solche Neutralchloride sich im Magen aus Säure in schwankender Menge bilden. Das geht auch aus unseren oben gegebenen Ausführungen hervor. Der Großteil der Chloride passiert aber als solche, ohne zu Salzsäure umgebaut zu werden, die Magenwand. Die nachträgliche Umwandlung eines Teiles des als Salzsäure sezernierten Chlors in Chlorid durch Neutralisation (Neutralchlorid) ändert nichts an dem praktischen Wert des Chlorindex, der uns auf jeden Fall einen bequemen Maßstab für die Beurteilung der Sekretionsenergie des Magendrüsenapparates abgibt.

14. Der qualitative Chlorindex wird immer durch die höchste Prozentzahl (des Gesamtchlors an Säurechlor) ausgedrückt, die wir in

einer der fraktioniert gewonnenen Mageninhaltsproben erhalten, wenn wir bis zum Versiegen der Saftsekretion untersuchen. Er fällt meistens auf eine im zweiten Teil des Versuches gewonnene Probe. Bei asthenischem Sekretionstyp speziell tritt er verfrüht auf, manchmal schon in einer der ersten Proben nach Verabfolgung des Probetrunkes. Der von uns festgesetzte physiologische Chloridindex (zwischen 40 und 50%) gilt nur für Wasser. Bei Wahl anderer Probeessen (Alkohol, Coffein usw.) muß sein Wert erst festgestellt werden. Wichtig ist, daß wir zur Bestimmung des qualitativen Chlorindex Probefrühstücke benützen, die frei von Chlor und frei von Puffersubstanzen sind.

---

## Literatur.

*Benett, T. Izod*, Brit. med. journ. 1923, Nr. 3244. — *Benett, T. Izod* and *E. C. Dodds*, Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutric. **13**. 1923. — *Boldyreff, W.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. Hoppe-Seylers 1907. — *Boldyreff, W.*, Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1908. — *Boldyreff, W.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **121**. 1908. — *Boldyreff, W.*, Ergebn. d. Physiol. **40**, 121. 1911. — *Boldyreff, W.*, Quart. journ. of exp. physiol. **8**. 1914. — *Cole, Sidney W.* and *W. J. Adie* Lancet **200**. 1921. — *Diehl, Karl*, Arch. f. Verdauungskrankh. **31**, 293. 1923. — *Galewsky*, Arch. f. Verdauungskrankh. **34**, Heft 3/4, S. 145. 1925. — *Galewsky*, Med. Klinik **19**, 182. 1923. — *Heilmeyer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **148**, 273. 1925. — *Holler, G.*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1926. — *Kalk, H.*, Verhandl. d. 4. Tagung f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Berlin 1924, S. 273. — *Kalk, H.*, Arch. f. Verdauungskrankh. **32**, 219. 1924. — *Kalk* und *Dissé*, Arch. f. Verdauungskrankh. **33**, 117. 1924. — *Kalk* und *Kugelmann*, Klin. Wochenschr. 1925. — *Kalk* und *Schoendube*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 2151. — *Kaufmann* und *Kalk*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. — *Katsch, G.*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38, S. 1308. — *Katsch, G.*, 36. Tagung d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Kissingen 1924, S. 245. — *Katsch* und *Egan*, Klin. Wochenschr. 1921, Nr. 18. — *Katsch, G.*, und *H. Kalk*, Arch. f. Verdauungskrankh. **32**, Heft 5/6, S. 201. — *Katsch, G.*, und *H. Kalk*, Klin. Wochenschr. 1925, Heft 46, S. 2190. — *Krjukow* und *Kassirskyi*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, 609. 1925. — *Leschke* und *Rotschild*, 88. Naturforsch.-Tagung, Innsbruck 1924. — *Pawlow*, Zentralbl. f. Physiol. 1889. — *Pawlow*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1895. — *Pawlow*, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — *Pawlow*, Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus. In Nagels Handbuch für Physiologie des Menschen. 1907. — *Pfaundler*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **65**, 253. 1900. — *Rehfuß, M. E., O. Bergheim* und *Ph. B. Hawk*, Gastrointestinal studies. Journ. of the Americ. med. assoc. **61**, Nr. 1; **64**, 569. 1925. — *Rehfuß*, Americ. journ. of the med. sciences 1914. — *Rehfuß*, Journ. of the Americ. med. assoc. **64**. 1915. — *Rehfuß* und *Ph. B. Hawk*, Gastri-analysis. Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, Nr. 6 und 9. 1921. — *Reissner*, Zeitschr. f. klin. Med. **44**, 171. 1902. — *Riegel*, Magenkrankheiten. In Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie. Bd. I. — *Riegel*, Zeitschr. f. klin. Med. **11**. — *Rotschild*, Arch. f. Verdauungskrankh. **35**, 286. 1925. — *Silva, Melo de*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 11, S. 275. — *Simnitzky, S.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, 181. 1925. — *Strauß, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **41**, 280. 1900. — *Strauß, H.*, Arch. f. Verdauungskrankh. **23**, 471. 1917. — *Wiener, H.*, Arch. f. Verdauungskrankh. **30**, 309. 1922. — *Woenkhaus*, Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 13. 1924. — *Woenkhaus*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, 1923; **44**, 369. 1925.

---

(Aus dem Deutschen med.-chem. Institut [Prof. *R. Zeynek*] und der Deutschen medizinischen Klinik [Prof. *R. Jaksch*] Prag.)

# Zur quantitativen Bestimmung der Magensekretion.

Von

Dr. med. et rer. nat. **Zd. Stary**, Assistent des Instituts. und Dr. **P. Mahler**, Assistent der Klinik.

*(Eingegangen am 19. Juli 1926.)*

Die Unmöglichkeit, sich aus den durch Titration ermittelten Werten für die freie Salzsäure und die Gesamtacidität ein Bild der wahren Verhältnisse der Magensaftsekretion und der tatsächlich sezernierten Flüssigkeitsmengen zu gestalten, hat seit je das Verlangen gezeitigt, mittels anderer Untersuchungsmethoden zu verläßlicheren Ergebnissen zu gelangen. Eine Reihe wichtiger klinischer, methodischer Arbeiten hat dazu beigetragen, einerseits unsere Kenntnisse über die sekretorische Tätigkeit des Magens zu fördern und andererseits in diagnostischer Beziehung Differenzierungen zu ermöglichen, die mittels der gröberen älteren Untersuchungstechnik nie hätten erlangt werden können. Wir nennen hier in erster Linie die Bestimmung der $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration, die Bestimmung der Gesamtchloride im Magensaft und die Einführung der fraktionierten Ausheberung. Namentlich sei hier auf die instruktiven und geistvollen Arbeiten von *Heilmeyer*[1]) und *Woenckhaus*[2]) hingewiesen, die mit Hilfe der Verdünnungskurven eines mit dem Probefrühstück gegebenen Reagens' aus dem Gehalt des Mageninhaltes an Chloriden und freier Salzsäure den Gehalt des unverdünnten Magensekrets an diesen Stoffen zu ermitteln suchten.

Alle diese Methoden sind im Prinzip qualitativ, da sie es zwar ermöglichen, über die Konzentration verschiedener Bestandteile des Magensafts bestimmte Aussagen zu machen, die Frage nach der sezernierten Gesamtmenge jedes dieser Bestandteile aber so lange offen bleiben muß, so lange das Volum des Mageninhalts, die Gesamtmenge des Sekrets und der genaue Verlauf der Magenentleerung nicht quantitativ bestimmt werden kann.

---

[1]) *Heilmeyer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **148**, 273. 1925.
[2]) *Woenckhaus*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, 369. 1925.

Es soll daher im folgenden gezeigt werden, daß es mit Hilfe einer Reihe relativ einfacher rechnerischer Operationen möglich ist, diese für den Ablauf der Magenverdauung wichtigsten Faktoren *quantitativ* zu erfassen und im Verlaufe des Verdauungsversuchs auch *quantitativ* zu verfolgen.

Aus der Durchrechnung der mit Hilfe unserer unten beschriebenen Versuchsanordnung erhaltenen Resultate ergeben sich brauchbare Werte für die folgenden Größen:

1. Das Volum des *Mageninhalts* zu beliebig vielen verschiedenen Zeitpunkten nach einem Probefrühstück.
2. Das Volum der in den einzelnen Versuchsperioden in das Duodenum *abgeflossenen Flüssigkeitsmenge.*
3. Das Volum der in den einzelnen Versuchsperioden durch *Sekretion* und *Rückfluß* eingeflossenen Flüssigkeitsmenge.
4. Der *Gehalt* des in den einzelnen Versuchsperioden nach dem Probefrühstück sezernierten *unverdünnten Magensekrets* an gelösten Bestandteilen (Chloride, freie Salzsäure u. a.).
5. Die *Gesamtmenge* der in den einzelnen Versuchsperioden nach dem Probefrühstück vom Magen ausgeschiedenen gelösten Substanzen (Chloride, freie Salzsäure u. a.).

## *I. Volumbestimmung des Mageninhalts.*

Das Volumen des Mageninhalts kann zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Weise bestimmt werden, daß man eine bestimmte Menge einer genau definierten Lösung eines beliebigen, leicht bestimmbaren chemischen Stoffes in den Magen einfließen läßt und nach vollständiger Durchmischung die eingetretene Verdünnung bestimmt. Um derartige Bestimmungen in mehr oder weniger großen Zwischenräumen, z. B. nach Einnahme eines Probefrühstücks, wiederholen zu können und dadurch sozusagen die Volumskurve des Mageninhalts in einem konkreten Falle festlegen zu können, müßte man die Bestimmung der eintretenden Verdünnung zu verschiedenen Zeitpunkten mit verschiedenen Substanzen wiederholen. Unsere Versuche waren daher zunächst darauf gerichtet, eine Anzahl geeigneter Substanzen auszuwählen, die nebeneinander rasch und genau bestimmbar sein müssen, im Magen- und Darmsekret und in der Galle nicht vorkommen, die Magenschleimhaut nach Möglichkeit nicht reizen und im Magen nicht resorbiert werden. Diese Postulate werden nur von einer relativ geringen Anzahl von Substanzen in zureichender Weise erfüllt; die zu einer Versuchsserie notwendige Apparatur wird durch die Notwendigkeit, eine ganze Reihe verschiedener Substanzen mit den verschiedensten Methoden genau zu bestimmen, außerordentlich kompliziert und das

ganze Verfahren so umständlich, daß dadurch die praktische Brauchbarkeit der Methode weitgehend eingeschränkt wird.

Aus diesen Gründen kamen wir im Verlaufe unserer Versuche von der Verwendung *verschiedener* Verdünnungsreagenzien ganz ab und begnügten uns, ein und dasselbe Verdünnungsreagens zunächst dem Probefrühstück beizumengen und weiterhin in kurzen Zeitabständen in konzentrierter Lösung und abgemessener Menge immer wieder in den Magen zu injizieren. Vor und nach der Injektion wurde eine geringe Menge Mageninhalt entnommen und die Konzentration des Reagens in beiden Proben bestimmt. Aus der Konzentrationszunahme infolge der Injektion der konzentrierten Lösung kann das Volum des Mageninhalts zu beliebig vielen Zeitpunkten ermittelt werden.

Von den für die Verdünnungsproben in Frage kommenden Reagenzien entschieden wir uns nach einer Reihe anderer Versuche schließlich für Natriumsulfat. Es ist nach den Methoden von *Raschig*[1]) oder *Andrews*[2]) bei Beachtung gewisser Kautelen im Mageninhalt leicht und sehr genau zu bestimmen, und hat außerdem den Vorteil, weder die Bestimmung der Chloride im Mageninhalt zu erschweren (wie das von anderen verwendete und anfangs auch von uns versuchte Jodkali) noch die Bestimmung der freien Salzsäure und der Gesamtacidität zu stören [wie die ebenfalls zunächst von uns versuchten Phosphate[3])].

Zur Berechnung des Volums des Mageninhalts kann man von der folgenden Gleichung ausgehen, in welcher die Gesamtmengen des vorgefundenen und des injizierten Reagens einander gleichgesetzt werden:

$$(V - P_1 + R) \cdot c_3 = R \cdot c_1 + (V - P_1) \cdot c_2 .$$

Hierin bedeutet: $V$ das unbekannte Volum des Mageninhalts, $P_1$ das Volumen einer vor der Einspritzung der Lösung aus dem Magen entnommenen Probe, $R$ das Volumen der eingeführten konzentrierten Lösung. $c_1$, $c_2$, $c_3$ bedeuten die Konzentrationen (1) der eingeführten Lösung, (2) einer *vor* Einbringung der Lösung entnommenen Probe, (3) einer *nach* Einbringung der konzentrierten Lösung entnommenen Probe.

Aus der Gleichung ergibt sich durch Auflösung nach $V$:

$$V = \frac{R \cdot c_1 + P_1 (c_3 - c_2) - R \cdot c_3}{c_3 - c_2} .$$

---

1) *Raschig*, Zeitschr. f. angew. Chem. 1903, S. 617, 818.

2) *Andrews*, Americ. chem. journ. **2**, 567. (Bei Verwendung der Methode von *Andrews* ist darauf zu achten, daß das Probefrühstück keine reduzierenden Substanzen enthält.)

3) Es sind Versuche im Gange, die sehr zeitraubende Sulfatbestimmung durch andere einfachere Bestimmungsmethoden zu ersetzen. Namentlich scheinen colorimetrische und polarimetrische Verfahren in dieser Hinsicht aussichtsreich zu sein.

### *II. Berechnung des Abflusses.*

Aus den erhaltenen Werten ergab sich weiterhin die Möglichkeit außer dem jeweiligen Volumen des Mageninhalts auch die zwischen 2 Volumsbestimmungen abgeflossene Flüssigkeitsmenge zu ermitteln. Nimmt man einen gleichmäßigen Zufluß und Abfluß des Mageninhalts im Verlauf der Zwischenzeit zwischen 2 Bestimmungen an, so sind diese beiden Werte durch die Volumänderung und die in der Zwischenzeit eingetretene Verdünnung gegeben. Auch für die kurze Zwischenzeit zwischen 2 Bestimmungen (10—15 Min.) ist aber eine völlig gleichmäßige Sekretion der Magenwand wohl kaum mit Sicherheit anzunehmen, während der Abfluß durch die Tätigkeit des Pylorus natürlich immer *nur* diskontinuierlich und periodisch erfolgt.

Es leuchtet ein, daß auch dann, wenn die Gesamtmengen von Zufluß und Abfluß im Verlaufe einer Zwischenzeit gleichbleiben, es zu einer größeren Verdünnung der dem Mageninhalt zugesetzten Reagenssubstanz kommen muß, wenn das Maximum des Abflusses dem Maximum der Sekretion voraufgeht. Umgekehrt muß im entgegengesetzten Falle, wenn das Maximum des Abflusses erst gegen Ende der Periode eintritt, auch bei gleichbleibendem Volum von Abfluß und Zufluß, die resultierende Verdünnung eine geringere sein.

Wir berechneten nun aus dem bekannten Volum zu Beginn und zu Ende der Periode und aus dem am Ende der Periode vorgefundenen Sulfatgehalt den Minimalwert des Abflusses für den Fall, daß der gesamte Abfluß zu Beginn der Periode eintritt und die Sekretion erst dann einsetzt.

Dieser Grenzwert ergibt sich aus der Gleichung:

$$V_1 c_1 - A \cdot c_1 = V_2 \cdot c_2 ,$$

worin $V_1$ das Volum zu Beginn der Periode, $A$ das Volum des Abflusses, $V_2$ das Volum zu Ende der Periode, $c_1$ und $c_2$ die zugehörigen Konzentrationen bedeuten. $V_1$ ist für die erste Zwischenperiode gleich dem Volum des Probefrühstücks, für alle weiteren gleich dem aus der oben ausgeführten Volumgleichung erhaltenen Wert, vermindert um das Volum der beiden entnommenen Proben und vermehrt um das Volum des zugesetzten Verdünnungsreagens.

$$V_1 = V - P_1 - P_2 + R .$$

Hieraus erhellt, daß $V_1$ gleich $V$ wird, wenn man die Menge der beiden entnommenen Proben so wählt, daß sie gleich der Menge des zugesetzten Verdünnungsreagens wird.

Der Minimalabfluß ergibt sich also aus folgender Formel:

$$A_{\text{min.}} = \frac{(V - P_1 - P_2 + R) \cdot c_1 - V_2 \cdot c_2}{c_1} .$$

Der Maximalwert des Abflusses bei gegebenem Anfangs- und Endvolum und gegebener Verdünnung tritt ein, wenn die gesamte Sekretion dem Abfluß vorausgeht und die abfließende Lösung den Endwert der Verdünnung besitzt. Daraus folgt die Gleichung:

$$V_1 \cdot c_1 - A \cdot c_2 = V_2 \cdot c_2 .$$

Hieraus folgt bei Einsetzen der Werte für $V_1$:

$$A_{\text{max.}} = \frac{(V_1 - P_1 - P_2 + R) \cdot c_1 - V_2 \cdot c_2}{c_2} .$$

Aus dem Vergleiche der Formeln für $A_{\text{max.}}$ und $A_{\text{min.}}$ ergibt sich, daß der maximal mögliche Fehler mit zunehmender Verdünnung

$$\left(\text{Verdünnung} = \frac{c_1}{c_2}\right)$$

wächst. Es sei hier gleich vorweggenommen, daß unsere Versuche ergaben, daß der maximale, auf diese Weise ermittelte, rechnerische Fehler bei einer Periodendauer von 5—15 Min. eine Fehlergrenze erreicht, die die methodische Fehlergrenze beim Entnehmen des Magensaftes, Durchmischen usw. sicher nicht übersteigt. Anders werden die Verhältnisse dagegen, wenn es sich um Fälle mit Hypersekretion oder beschleunigtem Abfluß handelt, bei denen mit Vorteil die Untersuchungsperioden kürzer gewählt werden, um die in der Zwischenzeit eintretende Verdünnung und damit den möglichen Maximalfehler nicht allzu groß werden zu lassen.

In der am Schlusse mitgeteilten Tabelle sind außer den Grenzwerten auch die Mittelwerte von Abfluß und Zufluß angeführt; als „maximaler Fehler“ ist die Differenz des Mittelwertes von den beiden Grenzwerten bezeichnet.

### *III. Berechnung des Zuflusses (Sekretmenge).*

Aus der im Verlaufe einer Versuchsperiode eintretenden Volumsverschiebung und dem errechneten Wert des Abflusses läßt sich weiterhin leicht das Volum der zugeflossenen Flüssigkeitsmenge errechnen.

Hat das Volum des Mageninhalts im Verlauf einer Versuchsperiode zugenommen, so ist der Zufluß ($Z$) gleich dem Abfluß ($A$) vermehrt um die Volumszunahme

$$Z = A + (V_2 - V_1) .$$

Hat das Volum des Mageninhalts dagegen abgenommen, so ist

$$Z = A - (V_1 - V_2) .$$

### *IV. Berechnung des Sekretrestes.*

Welcher Bruchteil des Mageninhalts zu einem bestimmten Zeitpunkt auf den Rest der eingeführten Flüssigkeit und wieviel auf hinzugekommenes Sekret der Drüsen der Magenwand zu beziehen ist, erhellt aus der Proportion:

$$V : (V - Z_r) = c_1 : c_2 ,$$

in der $V$ das Volum am Ende der Versuchszeit, $c_1$ und $c_2$ die Konzentration des Reagens zu Beginn und zu Ende der Versuchszeit und $Z_r$ den im Magen verbliebenen Rest des in der Versuchszeit sezernierten Magensafts bezeichnet. Hieraus erhält man durch Auflösung nach $Z_r$:

$$Z_r = V - \frac{V \cdot c_2}{c_1} .$$

### *V. Berechnung des Gehalts des unverdünnten Magensekrets an Chloriden und freier Salzsäure.*

Mit der Ermittlung des Zuflußrestes ist aber auch die Verdünnung[1]) gegeben, welche die von der Magenwand sezernierten Stoffe beim Einfließen des Magensekrets in den mit dem Rest des Probefrühstücks gefüllten Magen erlitten haben. Wird also mittels einer der geläufigen klinischen Untersuchungsmethoden der Gehalt des Gesamtmageninhalts an Chloriden oder freier Salzsäure bestimmt, so läßt sich aus diesem Wert der Gehalt des nativen Magensekrets an Chloriden oder freier HCl errechnen:

$$M = m \cdot \frac{V}{Z_r} .$$

$M$ ist hier die Konzentration des Magensekrets, $m$ ist für die erste Versuchsperiode gleich dem ganzen analytisch ermittelten Chlorid- oder Säurewert $m_1$, für alle weiteren Perioden gleich dem Ausdruck:

$$m = m_2 - \frac{m_1 \cdot c_2 \cdot (V_1 - R)}{c_1 \cdot V_1} ,$$

worin $m_1$ den zu Beginn der Periode, $m_2$ den zu Ende der Periode erhaltenen Chlorid- und Säurewert, $V_1$ das Volum zu Anfang der Periode und $R$ denjenigen Anteil des Mageninhalts bezeichnet, der durch das chlorfreie Verdünnungsreagens ersetzt worden ist.

Auf diese Weise kann natürlich die Konzentration jedes beliebigen von der Magenwand sezernierten Stoffes im nativen Magensekret aus seiner Konzentration im Gesamtmageninhalt berechnet werden.

---

[1]) Vgl. *Heilmeyer*, l. c. S. 275.

*VI. Berechnung der Gesamtmenge der ausgeschiedenen Chloride und der freien Salzsäure.*

Durch Multiplikation der Konzentration des Magensekrets an seinen verschiedenen Sekretsubstanzen (z. B. Chloriden oder freier HCl) mit dem oben errechneten Mittelwert für die Menge des Magensekrets erhält man auf diese Weise einen Mittelwert für die Gesamtmenge der in einer bestimmten Versuchszeit ausgeschiedenen Chloride (oder der freien HCl).

Wenden wir uns nun dem Vorgang zu, wie er während des Versuchs selbst einzuhalten ist. Wir führen der nüchternen Versuchsperson frühmorgens eine Doppelsonde ein, wie sie von *Barsony* und verschiedenen anderen Autoren in Anwendung gebracht wurde und lassen dieselbe im Magen so liegen, daß die eine Olive sich vor dem Pylorus, die andere in den oberen Partien des Magens befindet. Wo wir nicht ganz sicher waren, ob die Sonde richtig liegt, überzeugten wir uns vor dem Röntgenschirm von ihrer Lage. Um auch etwaige störende Schlingenbildungen ausschließen zu können, hatten wir die Gummiröhre der Sonden mit Blei imprägnieren lassen, so daß nicht nur die Olive, sondern auch die ganze Sonde vor dem Röntgenapparat deutlich erkennbar ist. Nachdem die Sonde $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang ruhig gelegen und so die durch den Sondenreiz selbst ausgelöste Sekretion im wesentlichen abgeklungen war, wurde der Magen durch zwar vorsichtiges aber gründliches Pumpen an beiden Sondenenden zur Gänze entleert. Natürlich wurden bloß Patienten herangezogen, bei denen die Sondierung ohne namhafte psychische Sensationen verlief, meist von früheren Versuchen her an Sonden gewöhnte Personen. Von diesem Augenblick angefangen, mußte der Patient allen Speichel ausspucken und ruhig liegenbleiben; wo es nötig schien, wurde die Aufmerksamkeit durch Lektüre oder sonstwie vom Versuch selbst abgelenkt. In den leeren Magen spritzten wir nun ein Alkoholprobefrühstück ein, dem eine bestimmte Menge — in der Regel 10% — einer $^n/_2$-Natriumsulfatlösung zugesetzt war. Anfangs arbeiteten wir gewöhnlich mit einer Gesamtmenge von 350 ccm, aus verschiedenen Gründen erhöhten wir das Versuchsquantum später auf 500 ccm. Jedesmal wurden 20 ccm Lösung als Testobjekt für die chemischen Untersuchungen zurückgelassen; in einem Teil der Fälle wurden nach der Vorschrift von *Heilmeyer* 10 ccm von dem eingespritzten und rasch durchgemengten Probefrühstück wieder entleert, um so Fehler auszuschalten, die aus an den Magenwänden trotz gründlichsten Leerpumpens dennoch haften gebliebenen Saft- und Schleimmengen resultieren. Hernach wurden in vorher beliebig bestimmten Intervallen Portionen von je 20 ccm entnommen, gleich darauf 30 ccm $^n/_2$-Natriumsulfatlösung neuerlich eingespritzt, von beiden Sonden aus

mittels zweier Spritzen rasch und gründlich durchmengt und 10 ccm wiederum abgenommen, so daß die Menge des Mageninhalts am Schluß einer jeden solchen Prozedur unverändert blieb. Durch einige Übung brachten wir es dahin, daß diese Prozedur trotz gründlicher Durchmischung vom Anfang bis zum Ende jedesmal bloß 80—95 Sek. in Anspruch nahm; eine irgendwie nennenswerte oder überhaupt in Betracht kommende Veränderung des Mageninhalts in dieser kurzen Zeit darf man wohl als ausgeschlossen betrachten. Ebensowenig kommt eine psychische Beeinflussung der Versuchsperson in Frage, da der Vorgang sich stets ohne Geräusch und ohne alle merkbare Eile abspielt. Die entnommenen Saftmengen wurden in Fläschchen abgefüllt und zur Bestimmung der freien HCl, der Gesamtacidität, der Gesamtchloride und endlich zur Titration des $Na_2SO_4$ benützt, wobei zu bemerken ist, daß nur das letztere in sämtlichen Portionen bestimmt wurde, die 3 übrigen bloß aus den ersten der 2 zusammengehörigen, knapp hintereinander entnommenen Proben.

Zur Bestimmung des Sulfatgehalts der Proben werden die erhaltenen Lösungen mit der Pipette genau in geräumige Porzellantiegel eingefüllt, unter Zusatz von etwas Soda am Wasserbad eingedampft und schwach geglüht. Der erhaltene Rückstand wurde hierauf in verdünnter Salzsäure gelöst, aufgekocht und zu der kochenden Lösung ein geringer Überschuß Bariumchromatlösung hinzugefügt[1]). Der Überschuß ist dann erreicht, wenn ein entnommener Tropfen der Lösung mit Salpetersäure und Bariumchlorid auch bei längerem Stehen keine Trübung mehr zeigt. Zu der Flüssigkeit wird dann festes Calciumcarbonat vorsichtig in kleinen Mengen zugefügt, bis kein Aufschäumen mehr eintritt, die Lösung sodann noch heiß filtriert und mit heißem Wasser in kleinen Portionen nachgewaschen. Das Filtrat wird nach dem Auskühlen mit konzentrierter Salzsäure und Jodkaliumlösung im Überschuß versetzt und nach weiteren 10 Min. mit $^n/_{10}$-Thiosulfatlösung und Stärke titriert.

Zur Erleichterung der Berechnung sei es uns hier gestattet, den Vorgang an einem einfachen fingierten Beispiel zu demonstrieren.

Verbrauchen z. B. bei der Bestimmung der Sulfate nach *Andrews* 10 ccm der Sulfatausgangslösung $c_1 = 60$ ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat, die 20 ccm der *vor* dem Einfüllen der Lösung entnommenen Probe pro 10 ccm je 10 ccm

---

[1]) Die Bariumchromatlösung stellt man sich her, indem man 4 g reinstes Bariumchromat in 30 ccm konzentrierter Salzsäure löst und auf 1 Liter mit Wasser auffüllt. Da reinstes Bariumchromat im Handel schwer zu erhalten ist, empfiehlt es sich, es für diesen Zweck selbst darzustellen und zwar z. B. durch Fällung einer Lösung von genau 41,66 g Bariumchlorid mit 38,84 g gelöstem Kaliumchromat. Die erhaltene Fällung wird abfiltriert und mit heißer sehr verdünnter Essigsäure und Wasser gewaschen.

Thiosulfat ($c_2$), die 10 ccm der *nach* dem Einfüllen der konzentrierten Lösung entnommenen Probe $c_3 = 15$ ccm Thiosulfat, so ist das Volum

$$V = V = 10 \cdot \frac{3\,c_1 - 2\,c_2 - c_3}{c_3 - c_2} = 10 \cdot \frac{180 - 20 - 15}{15 - 10} = 290 \text{ ccm.}$$

Hat man zu Beginn eines beliebigen Zeitabschnitts das Volum $V_1 = 145$ ccm von dem Thiosulfatverbrauch von $c_3 = 15$ ccm pro 10 ccm und am Ende des Zeitabschnitts das Volum $V_2 = 100$ ccm von dem Thiosulfatverbrauch $c_4 = 13$ ccm gefunden, so ist der Minimalabfluß:

$$A_{\text{min.}} = V_1 - V_2 \cdot \frac{c_4}{c_3} = 145 - 100 \cdot \frac{13}{15} = 145 - 87 = 58 \text{ ccm,}$$

der Maximalabfluß $A_{\text{max.}} = V_1 \cdot \frac{c_3}{c_4} - V_2 = 145 \cdot \frac{15}{13} - 100 = 67$ ccm.

Versuchen wir nun, uns ein Bild über die Fehlerquellen zu machen, die zu Täuschungen über die wahren Verhältnisse in dem tätigen Magen führen könnten. Hier ist in erster Linie der Möglichkeit zu gedenken, daß die Ausheberung nicht alle Partien des Magens betrifft und man nur Saft aus einer Region des Magens erhält; durch die Doppelsonde ist, wie dies schon weiter oben auseinandergesetzt wurde, ein derartiger Irrtum wohl gänzlich ausgeschaltet. Dasselbe gilt auch von Fehlern, die aus mangelhafter Durchmischung des Mageninhalts resultieren könnten. Es muß freilich hierbei zugestanden werden, daß das jedesmalige Durchmischen den Magen in seiner Verdauungsarbeit stört und einen Extrareiz bedeutet. Ausschalten läßt sich dieses Moment leider nicht, doch kann man den zweifellos geringgradigen Ausschlag deshalb in Kauf nehmen, weil der Durchmischungsvorgang ja stets derselbe bleibt, und die gewonnenen Werte daher auch bei Verwendung verschiedener Probegetränke untereinander vergleichbar bleiben. Die Möglichkeit, daß Teile von der im Laufe des Versuches eingespritzten Standardlösung im Schlauch zurückbleiben, läßt sich durch Nachblasen von etwa 10 ccm Luft ohne Schwierigkeiten vermeiden. Schwerwiegender sind die Bedenken in der Richtung der Nacheinspritzungen im Laufe des Versuchs bezüglich Neuerregung der Sekretion. Im Anfang der Versuchsreihe kommt diesem Moment eine ernste Bedeutung nicht zu, da, zumal bei Verwendung größerer Mengen Flüssigkeit, wie wir sie in unseren letzten Versuchen bevorzugt haben, der Füllungsvorgang keine wesentliche Rolle spielen kann; in Betracht käme er überhaupt erst, bei den letzten Ausheberungen wo der Magen sich bereits fast entleert hat. Da ferner keine wesentliche Volumänderung des Mageninhalts stattfindet, sondern nur eine Veränderung in seiner Zusammensetzung — die freilich im Verlaufe des Versuchs an Be-

deutung zunimmt —, so hängt sehr viel davon ab, mit welcher Geschwindigkeit der ganze Einspritzungs- und Durchmischungsakt stattgefunden hat. Daß die Sonde einen unphysiologischen Extrareiz bedeutet, ist bekannt und muß hier ebenso wie bei einer jeden fraktionierten Magenausheberung als Faktum hingenommen werden, das eben in der Methodik selbst gelegen ist. Niemand wird es einfallen, den Wert der fraktionierten Ausheberung deshalb tief einzuschätzen, da es sich ja auch hier um einen Fehler, oder richtiger gesagt, um einen Unterschied gegenüber dem normalen, unbeeinflußten Verdauungsvorgang handelt, der der Basis *aller* Versuche gleichmäßig innewohnt und daher die Beobachtung und Messung relativer Veränderungen nicht stört.

Wenn wir die besprochenen Fehlerquellen zusammenfassend betrachten, so können wir sagen, daß, Vertrautheit mit der Sondentechnik im allgemeinen und der oben geschilderten Entleerungs-, Durchmischungs- und Einspritzungstechnik im speziellen vorausgesetzt, die Methode imstande ist, die auf ein Probefrühstück hin sezernierte Saftmenge quantitativ zu messen. Bestimmt man gleichzeitig die Chloride im Magensaft, so ist es ein leichtes, aus der sezernierten Magensaftmenge einerseits und den Gesamtchloriden andererseits die vom Magen sezernierte Chloridmenge zu berechnen.

Wir wollen dieses Kapitel nicht beschließen, ohne uns vorher noch mit 2 Einwänden befaßt zu haben, die wir uns zu stellen genötigt waren. Der eine betrifft die Regurgitation von Duodenalsaft. Wir hatten in unserer Versuchsreihe damit so gut wie nichts zu schaffen, da wir, Störungen von dieser Seite her fürchtend, es vermieden haben, Hyperacide oder gar Ulcuskranke zu unseren Versuchen heranzuziehen. Wir sind aber in weiteren Versuchen bemüht, auch solche Kranke in den Kreis unserer Untersuchungen mit einzubeziehen, indem wir uns durch gleichzeitige quantitative Bilirubinbestimmungen und stalagmometrische Messungen ein Bild der Regurgitationsvorgänge zu schaffen trachten. Ein zweiter Einwand betrifft die Wirkung des Natriumsulfats selbst auf die Magensekretion. Einige zu diesem Zwecke unter sonst gleichen Kautelen vorgenommene Paralleluntersuchungen scheinen auf eine die Sekretion im hemmenden Sinne beeinflussende Wirkung dieses Körpers hinzuweisen. Wir behalten es uns daher vor, in späteren Versuchen an Stelle des Natriumsulfates einen anderen geeigneteren Stoff zu benützen, falls sich in weiteren Versuchen unser in dieser Richtung geäußerter Verdacht verdichten sollte. Nichtsdestoweniger glauben wir, daß sich mittels der angegebenen Methode die Möglichkeit einer quantitativen Magenbilanz eröffnet.

Zur Illustration des geschilderten Verfahrens sei zum Schluß noch das Versuchsprotokoll eines der durchgeführten Versuche mitgeteilt.

*Tabelle*[1]).

| Zeit, Minuten v. Versuchsbeginn | Nr. d. Probe | Thiosulfut verbr. d. Probe | Gesamt Chlor | freie HCl | Gesamt Acid. | neutralisiert Chloride | Volum des Mageninhalts | Zuflußrest | Minimalabfluß | Maximalabfluß | Abfluß (Mittelwert) | maximaler Fehler | Zufluß (Mittelwert) | Gesamtchlor im Magensekr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 8,2 | | | | | 500 | | | | | | | |
| 0–5 | | | | | | | | | 244 | 283 | 263 | 20 | 59 | |
| 5 | 2 | 7,08 | 0,065 | 6 | 9 | 0,033 | 296 | 40 | | | | | | 0,48 |
| | 3 | 14,4 | | | | | | | | | | | | |
| 5–10 | | | | | | | | | 190 | 219 | 204 | 15 | 30 | |
| 10 | 4 | 12,5 | 0,09 | 14 | 20 | 0,039 | 122 | 16 | | | | | | 0,452 |
| | 5 | 28,3 | | | | | | | | | | | | |
| 10–20 | | | | | | | | | 17 | 18 | 18 | 0,5 | 4 | |
| 20 | 6 | 27,5 | 0,09 | 16 | 20 | 0,019 | 108 | 3 | | | | | | 0,338 |
| | 7 | 41,4 | | | | | | | | | | | | |
| 20–30 | | | | | | | | | 44 | 51 | 47 | 3,5 | 13 | |
| 30 | 8 | 35,9 | 0,110 | 17 | 22 | 0,038 | 74 | 10 | | | | | | 0,443 |
| | 9 | 52,4 | | | | | | | | | | | | |
| 30–40 | | | | | | | | | 33,2 | 38,7 | 35,9 | 2,8 | 9,4 | |
| 40 | 10 | 45,0 | 0,116 | 19 | 25 | 0,027 | 47,5 | 6,7 | | | | | | 0,402 |
| | 11 | 64,3 | | | | | | | | | | | | |

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich:

Zur quantitativen Verfolgung des Vorgangs der Magenverdauung reicht die Bestimmung der einzelnen Bestandteile des Sekrets nicht aus. Es wird daher ein Verfahren angegeben, einerseits das Volumen des Mageninhalts an beliebig vielen Zeitpunkten des Verdauungsvorgangs zu bestimmen, andererseits die Menge des Abflusses und des Sekrets in den zwischen den Volumsbestimmungen liegenden Perioden zu berechnen. Durch die Bestimmung der freien Salzsäure und der Chloride in den entnommenen Proben ist es auf diese Weise ermöglicht, die Gesamtmenge der von der Magenwand ausgeschiedenen Chloride und die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Salzsäure zu berechnen.

---

[1]) 10 ccm der verwendeten Natriumsulfatlösung verbrauchten 82 ccm $^{n}/_{10}$-Natriumthiosulfatlösung.

# Antagonismus und Korrelation zwischen Pankreas, Nebennieren und Hypophysis.

## Die Erkrankungen des Pankreas.

Von

Priv.-Doz. **V. Kogan**, Charkow.

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 20. Juli 1926.)*

### *1. Einleitung.*

Die Frage über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Pankreas, Nebennieren und Hypophysis schien bis zur letzten Zeit eine der kompliziertesten und unaufgeklärtesten der Endokrinologie zu sein.

Gibt es in Wirklichkeit ein Antagonismus zwischen den endokrinen Drüsen?

Wir sind der Meinung, daß in einem *normalen, gesunden Tierorganismus*, wo alles so schön zugeschnitten, so fest zusammengenäht ist, *überhaupt kein* Antagonismus zwischen seinen einzelnen Teilen, den verschiedenen Organen, Geweben, Fermenten und Hormonen geben kann. Es gibt nur eine volle Harmonie — consensus partium — freundliche gegenseitige Beziehungen, eine gegenseitige Mitwirkung und vollständige Korrelation.

In einem gesunden Organismus befinden sich auch die Bauchspeicheldrüse, Nebennieren und Hypophysis, die, wie jetzt bekannt ist, eine so große Bedeutung im Leben des Tieres, in seinen mit dem Stoffwechsel, insbesondere der Kohlenhydrate und Fette, verbundenen Lebenserscheinungen haben, im Gleichgewicht und führen eine harmonische, kollektive Arbeit aus.

Ganz anders liegt die Sache bei der Pathologie, wenn irgendein Glied herausgerissen ist, irgendein Teil eine Läsion erfährt, aber auch dann erscheint kein Antagonismus — es tritt einfach mehr zum Vorschein die Funktion desjenigen Organes, das im Laufe des niemals stillstehenden Lebens fortfährt, seine intensive Arbeit zu leisten, dann tritt scharf die Wirkung derjenigen Hormone hervor, deren Organe, bzw. ihre Funktion sich erhalten haben.

Es ist nur fraglich, ob sie dauernd ihren Lebenstonus erhalten können? Soll es aber bedeuten, daß die Abschwächung einer Drüse

sofort eine Mehrleistung der anderen hervorruft? Diese Fragen werden wir versuchen zu erläutern, darum gehen wir nach einer kurzen Einleitung zu der Analyse der gegenseitigen Beziehungen zwischen den genannten 3 Drüsen mit innerer Sekretion resp. zwischen ihren Hormonen (Insulin, Adrenalin, Pituitrin) in ihrem physiologischen Zustande über, sowie auch zur Korrelation ihrer Funktionen, dann zur Besprechung der Verhältnisse bei ihrer Pathologie, d. h. bei den Erkrankungen, die durch das Aufheben der Korrelation dieser 3 endokrinen Apparate hervorgerufen werden.

### 2. *Pankreas und Gl. suprarenales.*

*John Neuport-Langley*, der berühmte englische Physiologe, ist der Begründer der Lehre über das vegetative Nervensystem, insbesondere über den wahrhaften sympathischen Nerven. Und nun ist laut seinen Untersuchungen, sowie denjenigen von *Lewandowski*, *Borutau*, *Elliot*, *Biedl* u. a. zur Zeit bewiesen worden, daß die in einem lebenden Organismus durch Adrenalin hervorgerufenen Reaktionen eine Folge seiner elektiven Wirkung auf den thoracicolumbalen Abschnitt des autonomen Nervensystems ist, d. h. auf denjenigen Abschnitt, den *Langley* als den wahrhaften sympathischen Nerven, im Gegensatz zum parasympathischen Nervensystem (craniocervicales und sacrales) bezeichnet hat.

Auf Grund der Studien über die Insulinwirkung auf den Tierorganismus, mit den Untersuchungen von *Banting* und *Best*, *Macleod*, *Junberg*, *Tokomitsu*, *Balint*, *Molnar*, *Platz*, *Klemperer* und *Strisower*, sowie auch den unseren beginnend bis auf die letzten Arbeiten von *Kuznetzow* aus dem Laboratorium von *N. P. Krawkow*, sind wir zu dem unfehlbaren Schlusse gekommen, daß das Insulin sowohl im tierischen Organismus als auch an isolierten Organen Erscheinungen hervorruft, die den bekannten Reaktionen des Organismus auf Adrenalin entgegengesetzt sind. Dies ist ersichtlich aus den Beziehungen beider Hormonen: erstens zum Kohlenhydratumsatz; zweitens zum isolierten Herzen; drittens zur Pupille (*Kuznetzow*) usw. Es drängte sich von selbst die Vermutung auf, daß das Insulin auch auf das autonome Nervensystem wirkt, aber nur im entgegengesetzten Sinne als das Adrenalin, wobei man sich diese Wirkung vorstellen kann, entweder als eine Lähmung derjenigen Nervenendigungen, die durch Adrenalin erregt werden, oder als eine Reizung der Antagonisten aus dem parasympathischen Nervensystem oder als das eine und das andere gleichzeitig. Bei uns wurde darum der Gedanke rege, daß wir im Insulin vielleicht einen universalen Antagonisten des Adrenalins besitzen, wie uns schon z. B. solch einer für Pilocarpin als Atropin bekannt ist usw.

Aus den oben angeführten Überlegungen ausgehend, beschlossen wir, den Antagonismus des Insulins in bezug auf folgende zwei am meisten charakteristischen Eigenschaften des Adrenalins zu revidieren: in bezug

auf seine Fähigkeit, den Blutdruck zu erhöhen und die Speichelsekretion hervorzurufen. Die erste Eigenschaft, wie schon aus den Arbeiten von *Oliver*, *Shaffer*, *Dixon*, *Brodie*, *Elliot*, *Dale* u. a. bekannt ist, erklärt sich dadurch, daß das Adrenalin auf die Vasoconstrictoren einen Reiz ausübt, während die Speichelsekretion, *nach Langley u. a.*, dadurch erfolgt, daß von ihm die peripheren Endigungen der sympathischen Sekretionsfasern erregt werden. Was die Insulinwirkung auf die durch Adrenalin herausgerufene Speichelsekretion anbelangt, fanden wir darüber keine Angaben in der Weltliteratur. Über die Wirkung des Insulins auf den Blutdruck ist die Literatur sehr spärlich und zählt nur einzelne Beobachtungen, die wir uns erlauben hier anzuführen, und die aber hauptsächlich sehr widersprechend sind. Bis 1923 konnten *Balint* und *Molnar* im Tierversuch einen Antagonismus zwischen der Wirkung des Insulins und Adrenalins auf den Blutdruck feststellen. Dasselbe bestätigten *Klemperer* und *Strisower* beim Menschen. In letzterer Zeit bestätigten den kardiovasculären Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin auch *K. Czepai* und *St. Weiß*, wenn sie auch ganz bestimmt das Sinken des Blutdruckes beim Menschen unter der Einwirkung des Insulins und das Steigen desselben unter der Einwirkung des Adrenalins in Abhängigkeit vom Blutzuckergehalt stellen. *Unsere* Beobachtungen an Diabetikern konnten fast immer das Sinken des Blutdruckes unter der Wirkung der Insulininjektionen bestätigen.

Auf Grund einer ganzen Reihe von uns und *N. Ponirowsky* veröffentlichten Arbeiten kamen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Insulin in nichttoxischen Dosen (1 ccm bis 20 Einheiten) ruft nur eine schwache und kurzdauernde Blutdruckherabsetzung beim Hunde hervor, hemmt jedoch bereits die blutsteigernde Wirkung des Adrenalins. Größere, toxische Insulindosen (4 ccm bis 80 Einheiten) setzen den Blutdruck, wenn auch gleichfalls kurzdauernd, deutlich herab und hemmen die druckerhöhende Wirkung entsprechend größerer Adrenalindosen.

2. Insulin in kleinen nichttoxischen Dosen ruft keine Speichelsekretion beim Hunde mit Speicheldrüsenfistel hervor, wohl aber führt es je nach dem Verhalten zwischen den angewandten Insulin- und Adrenalindosen zu einer Hemmung bzw. Verhütung der nach der Adrenalininjektion auftretenden Salivation.

3. Große (toxische) Insulindosen rufen an und für sich einen starken Speichelfluß hervor, wobei außerdem noch folgende Erscheinungen zu beobachten sind: beschleunigter schwacher Puls, starke Hyperämie der Haut und der Schleimhäute, beschleunigte Atmung, Tremor, Erbrechen und starke Krämpfe. Diese Allgemeinreaktion des Organismus auf die Verabreichung von großen Insulindosen wird sofort neutralisiert oder verhütet durch die Injektion einer entsprechenden, genügenden Adrenalindosis.

Somit kommen wir auf Grund der Literaturangaben und unserer eigenen Untersuchungen, die das Bild eines Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin in bezug auf: den Kohlenhydratumsatz, die Pupille, das isolierte Herz, den Blutdruck und Speichelsekretion liefern, sowie auf Grund unserer Beobachtungen über die Allgemeinreaktion des Organismus auf die Zufuhr von Insulin und Adrenalin zum sicheren Schlusse, daß *Insulin und Adrenalin als Antagonisten überhaupt und in bezug auf das autonome Nervensystem speziell aufgefaßt werden müssen.* Dasselbe bestätigen auch unsere Versuche über die Aufklärung der mehrphasigen Hormonenwirkung mit Ca- und K-Salzen, die von uns gemeinsam mit *Kamenew*, *Manz*, *Ganelina* und *Woroschilowa* ausgeführt worden sind. Eine weitere Bestätigung liefern die Experimente von *Houssay* über die Wechselwirkung von Insulin und Adrenalin beim Hunde mittels der Transfusionsmethode, wobei die V. suprarenalis des einen Tieres mit der V. jugularis des anderen verbunden wird: Hypoglykämie unter der Einwirkung des Insulins ruft eine starke Nebennierensekretion hervor, Insulininjektion bei dem einen Tiere ruft nach einer Stunde eine scharf ausgesprochene Steigerung des Blutzuckers bei dem anderen hervor. Zu demselben Schlusse kamen auch *Abderhalden* und *Wertheim*, die die Insulin- und Adrenalinwirkung bei „saurer" und „alkalischer" Ernährung untersuchten, *Kylin* und *Lindberg* mit der intravenösen Reaktion bei Diabetikern; *Gigon* und *Brauch* mit der Veränderung des $p_H$ im Blute. *Risse* und *Poos* ließen Röntgenstrahlen auf die Augen von Tieren einwirken, bei denen vorher das Ganglion cervicale exstirpiert wurde; das Auge der nichtoperierten Seite erwies sich besonders empfindlich dem Adrenalin gegenüber. Schließlich konnten vor kurzem *Boden* und *Wankel* durch ihre Versuche an Meerschweinchen feststellen, daß durch Insulin eine erhebliche Steigerung des Tonus des Dickdarmes und eine lebhafte Automatie desselben hervorgerufen wird, während Adrenalin eine hemmende Wirkung auf den Darm ausübt.

Es gelang uns vor kurzem, diese antagonistische Wirkung der genannten Hormone nochmals zu bestätigen, indem wir in der Klinik, ganz zufällig, einen eklatanten Effekt beim Menschen beobachten konnten. Von allen unseren Kranken mit Morbus Basedowi, die mit Insulin behandelt wurden, erhielten wir einen merkwürdig dauernden und vollständigen Erfolg bei einer Kranken mit Basedowoid, d. h. mit derjenigen Form, die nach der Nomenklatur von *Pulawsky*, *Zondek u. a.* eine reine Sympathicotonie darstellt. Bei der Demonstration der Proben auf Sympathicotonie wurde von unseren Mitarbeitern dieser Kranken 1 ccm Adrenalin Takamine 1 : 1000 injiziert. Wie aus der Kurve zu sehen ist, kam es bei der Kranken zu einer ungeheueren Reaktion: Trockenheißgefühl im Munde, Gefäßverengung, Erblassen, Tremor und Krämpfe.

Die Pulszahl steigt nach einer Stunde von maximal 108 auf 144; es wird 0,5 ccm Insulin „Brand" injiziert; nach einer Stunde sind alle Erscheinungen verschwunden, Puls 102; die Pulszahl sinkt mehr und mehr bis zu einer erheblichen Bradikardie nach 2 Stunden, die Pulszahl erreicht eine nie bei dieser Kranken beobachtete Größe (48 in der Minute); am folgenden Morgen unvollständige Wiederherstellung — Puls 96 (s. Abb. 1).

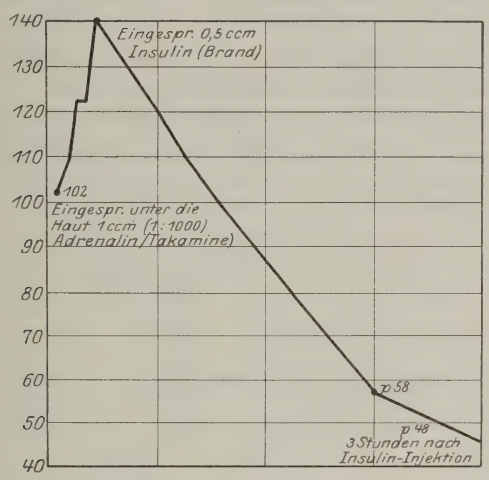



Abb. 1. Patientin Sch—o (Basedowoid).

Zur Zeit also ist ein Antagonismus zwischen Insulin und Adrenalin unzweifelhaft anzunehmen.

Wie aber steht die Sache mit dem Organismus in vivo. Heißt es, daß eine Vermehrung des Insulins im Blute die Adrenalinproduktion obligatorisch unterdrücken und seine Menge verringern muß, oder wird der Antagonismus nach einzeitiger Manifestierung allmählich beseitigt, dank dem Lebensbedürfnisse des Organismus an Gleichgewicht, an Korrelation wird die Menge der beiden Hormonen ins Gleichgewicht gebracht und die Funktionen ausgeglichen? Wir vertreten den letzten Standpunkt. Daher eben gibt es einen Antagonismus, weil er *eine physiologische Korrelation erzeugt*, weil in der *Physiologie* die Wirkung der Gegenwirkung gleich ist, und das wird auch vom Organismus, um das Lebensgleichgewicht zu erhalten, angestrebt.

Das bestätigen auch die sehr wertvollen Versuche von *Tscheboksarow* und *Malkin*, die sich das Ziel gestellt haben, aufzuklären, wie das Insulin auf die adrenalinsezernierende Funktion der Nebennieren wirkt. Sie teilen die Ansicht von *Zülzer* und *Frouin* nicht, daß die Bauchspeicheldrüse eine hemmende Wirkung auf die Nebennieren hat, sind aber ganz einverstanden mit den überzeugenden Versuchen von *Stewart* und

*Rogow*, denen gelungen ist zu zeigen, daß sogar das vollständige Ausschließen der adrenalinsezernierenden Funktion der Nebenniere weder auf die Intensität noch auf den Charakter des pankreatischen Diabetes beim Hunde von Einfluß ist, so wie auch mit den Untersuchungen von *Gley* und *Quinquaud*, die keine Verringerung der Adrenalinausscheidung durch die Nebennieren nach Injektion pankreatischer Extrakte bei den Tieren feststellen konnten, welche aber bei der Annahme einer direkten hemmenden Wirkung des Pankreas auf die Nebennieren zu erwarten wäre. *Tscheboksarow* und *Malkin* brachten den zweifellosen Beweis, daß beim Tiere nach Insulininjektion die Menge des von den Nebennieren ausgeschiedenen Adrenalins sich mehrfach erhöht.

Was soll nun das bedeuten? Daraus geht hervor, daß der Organismus sofort den Antagonismus mit Hilfe der schützenden Korrelation zu beseitigen versucht. Wir betonen die Schlußworte von *Tscheboksarow* und *Malkin*: „Aus den von uns gewonnenen Tatsachen folgt, daß wenn auch irgendeine Veränderung der Nebennierenfunktion bei Diabetes zu erwarten wäre, so müßte sie, ganz im Gegenteil zu den Ansichten von *Zülzer* eher als eine Hypofunktion, in keinem Falle aber als Hyperfunktion erscheinen.“ Wenn man sich klar den ganzen Wert des letzten Schlusses vorstellt, so kann man dann, wie richtig die genannten Autoren bemerken, auch die Experimente von *Hellian*, *Guget*, *Lewis* und *Magenta*, *Stewart* und *Rogow* besser erklären, in welchen sich ein bedeutender Sturz des Blutzuckers bei denjenigen pankreatektomierten Hunden ergab, bei denen gleichzeitig die Nebennieren exstirpiert wurden.

Somit darf angenommen werden, daß die Herabsetzung der Pankreasfunktion am letzten Ende zwecks Gleichgewichtsherstellung zu einer Herabsetzung der Nebennierenfunktion führen muß und umgekehrt.

Diesen Satz bestätigt *Below* in seinem Buche („Typenphysiologie“) und weist darauf hin, daß bei Hypersuprarenalismus die äußere Sekretion des Pankreas gehemmt und die innere Sekretion dagegen verstärkt wird, während bei Hyposuprarenalismus die äußere Sekretion eine Steigerung, die innere eine Hemmung erfährt. Dazu schließt sich auch *Pende* an, von dem hervorgehoben wird, daß Epinephrektomie zu einer Verringerung der Funktion der Langerhansschen Inseln des Pankreas führt. Inwieweit dies auch in der Klinik zur Geltung kommt, darüber wird noch unten die Rede sein.

### *3. Pankreas und Hypophysis.*

Schon zur Zeit der ersten Studien über die physiologische Insulinwirkung wiesen die englischen Forscher (*Laurence* und *Hewlett*) auf den Antagonismus zwischen Insulin und Pituitrin in bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel hin. Zu denselben Ergebnissen sind auch die deut-

schen Autoren (*Joachimoglu* und *Metz*) gekommen. Eine ganze Reihe von Autoren (*Larson*, *Livingston*, *Degener*) hat außerdem an Hand vieler Experimente darauf hingewiesen, daß die Hypophysis und Schilddrüse volle Synergisten sind, und damit wurden sie indirekt dem Pankreas gegenübergestellt; andere Forscher (*Cyon*, *Oswald*, *Asher*, *Krontowsky* und *Ponirowsky*) haben die sensibilisierende Wirkung des Pituitrins auf das Adrenalin hervorgehoben — folglich eine antagonistische Wirkung auf das Insulin. Wir finden somit in der Literatur genug Postulate um annehmen zu dürfen, daß Pituitrin zur Gruppe der Antagonisten des Insulins gehört. Unsere letzten Experimente, gemeinsam mit *N. Poni-rowsky* und *Rayski*, in welchen der Blutdruck registriert wurde, sowie an Hunden mit chronischen Speicheldrüsenfisteln, in Zusammenhang mit dem Allgemeinbefinden der Tiere bestätigten deutlich diese Annahme und gaben uns klar das Bild des Antagonismus zwischen Insulin und Pituitrin wieder. Aus der beigelegten Tabelle ist zu sehen, wie der Speichelfluß unter der Wirkung von Insulin steigt, und wie er unter der Wirkung von Pituitrin sinkt.

*Wirkung des Pituitrins und des Insulins auf die Speicheldrüsen.*

| Speichelportionen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pilocarpinsalivation . | 0,9 | 2,1 | 4,5 | 8,5 | 7,3 | 6,8 | 6,4 | 6,1 | 5,5 | 5,1 | 4,6 | 4,1 | 3,8 | 3,1 | 2,9 | 2,7 | 2,1 |
| | | | | | | × 1 ccm Pituitrin | | | | | | | | | | | |
| Pilocarpinsalivation . | 0,5 | 1,9 | 4,1 | 7,0 | 8,6 | 7,0 | 1,9 | 0,5 | 0,6 | 1,9 | 2,0 | 3,8 | 4,0 | 3,2 | 2,9 | 2,8 | 2,6 |
| | | | | | | × 1 ccm Pituitrin | | | | | | | | | | | |
| Pilocarpinsalivation . | 0,6 | 1,7 | 4,0 | 7,1 | 8,7 | 7,1 | 2,0 | 1,5 | 1,9 | 2,9 | 3,3 | 4,0 | 3,0 | 2,1 | 1,9 | 1,6 | — |
| | | | | | | × × 1 ccm Insulin. | | | | | | | | | | | |

Wir sprechen über das Hormon des mittleren Lappens der Hypophyse, aber auch der Antagonismus in der Wirkung des Insulins und des Extraktes des Hinterlappens der Hypophyse wurde ebenso in der letzten Zeit durch die Experimente von *R. Mochling* und *H. Ainslee* bestätigt. Es ist aus der Literatur, die von diesen Autoren über diese Frage angeführt ist, zu sehen, daß die Injektion des Hinterlappenextraktes der Hypophyse zur Glucosurie führt und eine mächtige antagonistische Wirkung auf den durch Insulin erzeugte Effekt hat. Sie haben eine ganze Reihe Experimente an Kaninchen angestellt, um zu einem defini-tiven Schluß in dieser Frage zu kommen. Auf Grund vieler Experimente, in welchen die Injektion des Insulins und des Hinterlappenextraktes der Hypophyse gesondert oder beider gleichzeitig ausgeführt wurde,

kamen sie zur folgenden Schlußfolgerung: Die Injektion des Hinterlappenextraktes der Hypophyse ruft bei ganz gesunden Kaninchen immer eine mäßige Steigerung des Blutzuckers hervor; die Injektion desselben Extraktes gleichzeitig mit Insulin hemmt das von Insulin bedingte Blutzuckersinken; das Hypophysenextrakt zur Zeit der durch Insulin hervorgerufenen hypoglikämischen Konvulsionen eingespritzt bewirkt sehr schnell eine Steigerung des Blutzuckers und führt zur raschen vollständigen Erholung der Tiere; diese Wirkung des Hinterlappenextraktes der Hypophyse erfolgt in den Skelettmuskeln, im Augenblicke des durch seine Injektion erzielten Effektes ist es in den Stoffwechselprodukten der Muskeln zu finden. Schließlich ist es auch uns aus der klinischen Praxis bekannt, daß die durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie durch Einspritzung von Pituitrin aufgehoben werden kann.

Alle diese Beobachtungen klären somit deutlich genug den Antagonismus in der Wirkung von Pituitrin und Insulin auf. Auch hier, wie im vorigen Kapitel, drängt sich von selbst die Schlußfolgerung auf, daß dank diesem Antagonismus die vollste Korrelation zwischen Hypophysis und Pankreas aufrechterhalten wird. Demnach muß es angenommen werden, daß der Hypohypophysismus (Hypopituitarismus) am letzten Ende, um das Lebensgleichgewicht zu erhalten, einen Hypopankreatismus erzeugen muß und umgekehrt — ein hohes Ansteigen des Insulins im Blute muß, wie wir dies schon in der Praxis beobachten können, das Pituitrinquantum vermehren, da andernfalls ohne die schützende Korrelation die Folge immer sein würde: Hypoglykämie und Tod des Organismus.

Welche sind nun die gegenseitigen Beziehungen zwischen Pankreas einerseits und Gl. suprarenalis und Hypophysis andererseits? Sind sie Antagonisten oder Synergisten?

Jetzt kann unsere Ansicht über ihren Zusammenhang im Tierorganismus als genügend begründet angenommen werden: *in einem lebenden Tierorganismus gibt es keinen feindlichen Antagonismus.* Jedes Organ vollführt seine Bestimmung und führt seine Funktion durch; oft sind diese Funktionen ganz verschieden, sogar antagonistisch, aber sie alle sind auf das Heil des ganzen Individuums und seiner Arbeitsleistung gerichtet. Sollte aber das Gleichgewicht eine Störung erfahren bzw. eine der Funktionen sich verändert haben, so tritt sofort zum Vorschein eine Umstimmung aller anderer Funktionen, bis eine neue, wenn auch nur zeitweilige Wiederherstellung des Gleichgewichtes erfolgt. So kommt es auch in diesem Falle vor: die Pankreas, die Gl. suprarenales und die Hypophyse sezernieren Hormone: — Insulin, Adrenalin und Pituitrin —, die ohne Zweifel Antagonisten sind. Aber ihr Antagonismus ist aus-

schließlich auf die harmonische Tätigkeit des Ganzen gerichtet; nimmt die Hormonensekretion der einen Drüse zu, so kommt es zur vermehrten Produktion des Antagonisten; nimmt das Quantum des einen Hormons ab, so muß sich auch das Quantum des Antagonisten verringern; darin liegt die Bürgschaft für das Leben, Gegendienst und Abwesenheit vom Kampf und Konkurrenz zwischen den verschiedenen Teilen des Organismus.

### *4. Die Erkrankungen des Pankreas.*

Gehen wir nun zum zweiten Teil unseres Themas, zur Klinik der Erkrankungen des innersekretorischen Anteils des Pankreas über. Ob das Pankreas in toto ein Organ mit innerer Sekretion ist oder nur sein Inselteil, diese Frage wird von uns nicht berührt werden. Eben darum nicht, daß zu unserer Zeit, nach einer ganzen Reihe beweisender Untersuchungen[1]), 1. Entdeckung des Insulins (*Banting* und *Best*); 2. Entdeckung eines selbständigen Organes des Inselapparates bei Fischen; 3. Beweis der scharf hemmenden Wirkung des Trypsins auf das Insulin; 4. Abwesenheit jedes Zusammenhanges zwischen den Pankreatiten und den Veränderungen im endokrinen System; 5. Anwesenheit von Insulin im arteriellen Blute usw. — nur Vorsteher des wissenschaftlichen Konservatismus können hartnäckig ablehnen, daß der Langerhanssche Apparat des Pankreas seiner Funktionen nach eine selbständige Drüse mit innerer Sekretion darstellt.

Von den Erkrankungen dieses Apparates des Pankreas ist uns derweilen nur der Hypopankreatismus, Diabetes mellitus, bekannt; über das Vorkommen einer besonderen Erkrankung, des Hyperpankreatismus, können wir zur Zeit, wie es auch *W. Oppel* meint, nur vermuten.

Indem wir zur Klinik des Diabetes übergehen, wollen wir zunächst seine Pathogenese näher betrachten. Anderorts haben wir hervorgehoben, daß wir diese Krankheit nicht anders als ein kompliziertes Symptomenkomplex, als eine Erkrankung, die eng mit Störungen im Tuber cinereum, Corpus striatum und im ganzen Hypothalamus verbunden ist, als einen Durchbruch und eine ganze Reihe von Veränderungen in der Kette des endokrinen Systems uns vorstellen. Unsere letzten experimentellen Arbeiten, deren Synthese von uns oben angeführt worden ist, geben uns die Möglichkeit, noch einen Schritt weiter machen und den Gedanken aussprechen zu dürfen, daß der Diabetes mellitus sehr oft als eine pluriglanduläre Erkrankung aufgefaßt werden muß.

Wir waren immer, wie auch *W. Oppel*, vom Standpunkte der französischen Autoren angezogen worden, die die Funktionsstörungen der endokrinen Drüsen meistens als pluriglandulär betrachten (*Claude* und *Congerot*). Die pluriglanduläre Erkrankung wird von *H. Zondek* folgender-

[1]) *V. Kogan*, Einige Angaben über das Insulin. Inaug.-Diss. Charkow 1923.

weise geschildert: „Bei der pluriglandulären Insuffizienz haben wir es mit einem solchen Zustand zu tun, wo im Krankheitsverlauf nebeneinander oder mit kurzen Unterbrechungen aufeinanderfolgend schon sehr früh Symptome auftreten, die auf die Funktionsstörung mehrerer endokrinen Drüsen hinweisen, ohne daß es möglich wäre, im Mittelpunkte der Pathogenese eine bestimmte Drüse zu stellen.“ Etwas anders berührt diese Frage *Pribram*, der schon ganz bestimmt auf den pluriglandulären Charakter der als Diabetes mellitus bekannten Erkrankung hinweist. Er stellt die Forderung auf, daß die Bezeichnung „pluriglanduläre Erkrankung“ für diejenigen Krankheitsbilder reserviert werden soll, die nicht nur Symptome der Funktionsstörung einer ganzen Reihe endokriner Organe aufweisen, sondern auch da, wo gleichzeitiges Bestehen mehrerer scharf ausgeprägter Krankheitsbilder ein Sondergepräge der ganzen Erkrankung verleiht. *Beim Diabetes muß eine große Bedeutung den anderen endokrinen Drüsen beigelegt werden*, weil sie sicherlich eine große Rolle für seinen Verlauf und Behandlung spielen. Der große Unterschied in der Prognose des Jünglingsdiabetes und demjenigen der älteren Leute besteht darin, daß im ersten Falle das konstitutionell minderwertige Pankreas allmählich immer mehr und mehr in seiner funktionellen Entwicklung gegenüber den anderen endokrinen Drüsen zurückbleibt, demzufolge auch die Störungen seiner Funktionen viel ernster sind. Demgegenüber altert das Pankreas beim Diabetes der älteren Leute frühzeitig, aber auch alle anderen Drüsen machen eine allmähliche Involution mit. Daher eben wird in diesem Falle kein Fortschreiten des Prozesses beobachtet.

Wir unterscheiden gewöhnlich 2 Formen des Diabetes: den Jünglingsdiabetes — diabète maigre der Franzosen — und den Diabetes der älteren Leute — diabète gras. Die erste Form — mager, akut verlaufend — ist eine Krankheit des Jünglingsalters und ist manchmal nicht nur das Resultat der Pankreasinsuffizienz, sondern auch derjenigen der Nebennieren und umgekehrt. Die zweite Form — dick, fettsüchtig — ist eine langsam fortschreitende Erkrankung des alternden, klimakterischen Greisenalters; hier ist außer der Pankreasinsuffizienz oftmal diejenige der Hypophyse zu beobachten — und umgekehrt. Lassen wir zur Bestätigung unserer Thesen die objektiven Data der Pathogenese, der Laboratorienstudien und der klinischen Untersuchung sprechen.

Einmal sind alle 3 Drüsen in ihren Funktionen eng mit der Regio hypothalami und speziell mit dem Tuber cinereum verbunden; zweitens sind alle 3 Drüsen eng mit der Regulation des Kohlenhydratumsatzes verbunden.

Hier im Tuber cinereum und im Corpus striatum ist die Lösung des ganzen Symptomenkomplexes des Diabetes zu suchen; hier haben die Zentren des Hungers und des Durstes, der Diurese, die Zentren des Kohlenhydrat- und Fettumsatzes, der Blutzuckerkonstante ihren Sitz.

Durch den Stichversuch in der Gegend des Tuber cinereum wird eine ganze Reihe von Veränderungen in der Pankreas- und Nebennierenfunktion hervorgerufen.

Von *H. Zondek* wurde ein Fall beobachtet, wo neben einer Neubildung, die den größten Teil des Vorderlappens der Hypophyse zerstört hat, *totale Sklerose und Atrophie einer Nebenniere festgestellt wurde.*

Die Hormone der Hypophyse können sich mit dem Tuber cinereum unmittelbar durch die lymphatischen Spalten des Infundibulum in Verbindung setzen.

Hier auch, in dieser Gegend befinden sich alle Zentren höherer Ordnung für alle reflektorischen, somatischen und visceralen Innervationen.

### 5. *Diabetes und Insufficienz der Nebennieren.*

Wollen wir uns an das Bild, das wir bei Insuffizienz der Nebennieren treffen, erinnern: Adynamie, starkes Abmagern, leichte Ermüdbarkeit, Schwäche, Depression, äußerste Ermüdung nach körperlicher Anstrengung, Blutzuckerherabsetzung, Bradykardie, Hypotonie, Vagusherz, Durchfälle. Das Erscheinen fetter Stühle wird von *H. Zondek* durch Funktionsstörung des Pankreas erklärt; der Blutzuckergehalt ist unbeständig, manchmal erhöht; schließlich anormale Hautfarbe (weshalb auch diese Krankheit als Bronzenkrankheit bezeichnet wird). Die Dauer der Krankheit beträgt 2—3 Jahre.

Entwickeln sich denn nicht allmählich einzelweise alle diese Symptome beim Jünglingsdiabetes, gesellen sie sich denn nicht zu den Symptomen der Affektion des Tuber cinereum? Ja, hier trifft man alle diese Symptome, bis an die Bronzenhautfarbe, da in einigen Diabetesfällen (Leberfunktionsstörung) eine eigenartige Hautfarbe beobachtet wird — und dann wird die Krankheit „Bronzendiabetes" genannt (*Zondek*).

*Below* hebt hervor, daß die Störungen der Pankreasfunktion sich außer durch ausgesprochenes Abmagern auch durch eine Hautfarbeveränderung manifestiert. Er will nicht die Frage übernehmen, zu entscheiden, ob alle diese Erscheinungen vom Pankreas selbst abhängig sind oder als Folge der sekundären Störungen der ergonogenen Funktion der Nebennieren zu betrachten sind; er konstatiert nur, daß „Hypopankreatismus Dunkelfarbe und Trockenheit der Haut zur Folge hat". Und wie soll man sich eigentlich den Nierendiabetes vorstellen? Ist er nicht, den letzten Anschauungen nach, die anfängliche Insuffizienz der Nebennieren? *Schur* und *Kornfeld* sind der Meinung, daß manchmal die primäre Ursache der diabetischen Glykosurie in den Störungen des Stoffwechsels in den Nieren zu suchen sind; nicht ohne Grund hat man die Behandlung des Nierendiabetes mit Kalksalzen versucht. Wir erlauben uns zur Bestätigung unserer theoretischen Auslegungen einen unserer klinischen Fälle anzuführen. Die kurze Krankengeschichte ist wie folgt:

*Anamnesis*: Fn. E., 55 Jahre alt. Klagt über heftiges Jucken mit den Endgliedern beginnend und bis auf die Ohren, ferner über allgemeine Schwäche und große Reizbarkeit. Das Jucken erschien anfänglich vor 5 Jahren, zu jener Zeit *begann auch die Haut* auf der Brust, später auch am Leibe, allmählich *eine dunklere Farbe anzunehmen*. Zum ersten Male aber trat das Jucken vor 22 Jahren in der Genitalgegend auf. Damals war auch bei der Harnuntersuchung Zucker (4%) entdeckt. Von da ab, in Abhängigkeit von der Diät, schwand zeitweise der Zucker im Harne, zeitweise stieg er bis auf 4%. Mit 1 Jahre früher ungefähr, als Zucker im Harne entdeckt wurde, verzeichnet die Patientin einen starken Kolikanfall im rechten Hypochondrium, kein Ikterus; damals wurde auch die Leber deutlich vergrößert gefunden. Später wurden noch 3 mal Anfälle von Schmerzen im rechten Hypochondrium beobachtet, die durch Wärmeapplikation zum Verschwinden gebracht werden konnten. Der Stuhl während 25 Jahren etwas acholisch, während der letzten 10 Jahre öfter Durchfälle, die insbesondere in den letzten 2 Jahren quälend auffielen; in den letzten 5 Monaten Darmtätigkeit normal. Menses begannen mit 12 Jahren, Klimax vor 5 Jahren.

*Status praesens*: Wuchs 155 cm, Gewicht 55 kg (ihr normales Gewicht 66,5 kg). Bei der Untersuchung fällt die starke dunkelbraune Pigmentation an den oberen und unteren Augenlidern auf; weniger ausgesprochen ist die Pigmentation an der Brust und am Rücken, und besonders auffallend ist die dunkle Hautfarbe mit bronzener Nuance am Unterleibe; deutlich pigmentiert sind auch die inneren Seiten der Oberschenkel. Die Haut am Unterleibe ist welk, Divergenz der Mm. recti abdominis, Fettpolster an der Brust und am Unterleibe bedeutend atrophiert. Pulmones: Perkussionsschall an der rechten Spitze etwas gedämpft, sonst überall Schachtelton. Pleuritisches Reibegeräusch in der rechten Achselgegend und unterhalb des Schulterblattes rechts, von der 8. Rippe ab. Cor: Rechte Grenze der relativen Dämpfung $^1/_2$ Querfinger breit nach außen von der Linea sternalis dextra, linke Grenze 1 Querfinger breit nach links von der Linea mammilaris sinistra. Systolisches Geräusch an der Spitze und leicht akzentuierter 2. Ton an der Aorta. Der untere Leberrand läßt sich 4 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens an der Linea mammilaris palpieren, ist derb, scharf und empfindlich an der Linea parasternalis. Milz palpabel; oberer Rand an der 8. Rippe. Bradykardie. Scharf ausgesprochene Adynamie. Der Harn enthält 2,8% Zucker, in 24 Stunden werden 45 g ausgeschieden. Aceton nicht nachweisbar, Eiweiß 0,033 Prom., Urobilin und Gallenfarbstoffe.

So wie *Below*, dürfen wir auch nicht die Entscheidung übernehmen, welche Ursache in diesem Falle den „Bronzendiabetes" hervorgerufen hat: ob daran ausschließlich die Bauchspeicheldrüse beteiligt ist, oder ist er durch die primäre Erkrankung der Leber bzw. die sekundäre Erkrankung der Nebennieren verursacht; wir wollen nur die Tatsachen konstatieren — richtiger gesagt, sie aufzählen: Diabetes, Lebererkrankung von 19jähriger Dauer, und dazu gesellen sich hochgradige Adynamie, bronzene Hautfarbe und eine ganze Reihe anderer Erscheinungen.

### *6. Diabetes und Insufficienz der Hypophysis.*

Gehen wir nun zur Insuffizienz der Hypophyse in Verbindung mit Pankreas-Insuffizienz über. Wir wollen von der Dystrophia adiposogenitalis sprechen.

„Beim Auftreten des Hypohypophysismus im vorgerückten Alter“, sagt an einer Stelle *Below*, „bleibt der Wuchs unverändert, die Kopfhaare werden dünner (unter anderem bemerkt er, daß das Dünnerwerden der Kopfhaare sowie die Entwicklung der Greisenglatze unzweifelbar in engster Abhängigkeit von der Atrophie der Hypophyse zu stellen ist), an erster Stelle aber treten die Erscheinungen des Fettansatzes am Unterleibe, in der Leistengegend und den Hüften hervor sowie die Atrophie der Geschlechtsdrüsen; diese Erscheinungen treten gewöhnlich beim Menschen *in den Anfangsperioden des Alterns auf*. Die Leute werden dick, ihre Geschlechtsorgane und Funktionen verwelken; selbstverständlich nehmen an den Erscheinungen des Alterns des Organismus außer der Hypophyse *auch andere Organe teil*, jedenfalls bringt die Hypofunktion der Hypophyse auf den Altar des Alterns auch ihr kleines Scherflein.“

Das klinische Bild ist folgendes: Allgemeiner oder partieller, elektiver an bevorzugten Stellen, Fettansatz, Insuffizienz der Sexualfunktion, Abnahme oder Abwesenheit des Libido sexualis, partielle oder totale Impotenz, ferner Schwund der sekundären Geschlechtsmerkmale, körperliche Schwäche, Polyurie, oft regressive Veränderungen an den Nägeln, Hypotonie, *stark herabgesetzte Zuckerassimilationsvermögen* (*Zondek*), zuweilen Glykosurie, Schläfrigkeit, Euphorie.

Wie viele solcher nicht scharf ausgesprochener Formen der hypophysären Fettsucht (Formes frustes) werden oft bei uns als gemeine Fettsucht abgemacht? Bei diesen wohlbeleibten Leuten eben, bei denen eine Insuffizienz der Hypophyse existiert, wird später auch eine Insuffizienz des Pankreas aufgedeckt. Dank dem engen Zusammenhang, der zwischen der Hypophyse und der Regio hypothalamica mit dem Tuber cinereum besteht, werden leicht auch die anderen Zentren in den Prozeß hineingezogen, die die Haupt- und Nebensymptome des Diabetes hervortreten lassen — ohne davon zu sprechen, daß die *Pars intermedia hypophysis*, der Anschauung vieler Autoren nach, ein Zentralapparat darstellt, der den Stoffumsatz *stimuliert*.

*Joslin* charakterisiert den Diabetes gras der Gegenwart folgendermaßen: „In unserer Zeit ist ein neues Geschlecht von Diabetikern herangewachsen. Die Mitteldauer dieser Erkrankung war in 1923 5—6 Jahre, und in den letzten 2 Jahren ist sie um 2 Jahre größer geworden. Das Alter der jetzt lebenden Diabetiker ist im Durchschnitt 52 Jahre, vor 10 Jahren waren es nur 41. Leute über 40 erkranken an Diabetes 15 mal häufiger als diejenigen unter 40. Die Juden als Rasse haben keine Disposition zum Diabetes, *aber sie erkranken häufiger, weil sie fettleibiger sind*.“ Selbstverständlich dürfen wir nicht in diesem Falle die Hauptursache vergessen, das immer gespannte, immer aufgeregte Nervensystem — aber auch die Fettleibigkeit spielt hier eine große Rolle.

Auf dem Boden der Fettleibigkeit wird also manchmal bei im Altern begriffenen Leuten nicht nur der Fettumsatz, sondern auch der Kohlenhydratumsatz gestört. Hier werden wieder die experimentalen Tatsachen bestätigt: Die Insuffizienz der Hypophyse hat oft die Insuffizienz des Pankreas zur Folge, d. h. auch in diesem Falle ist der Diabetes eine pluriglanduläre Erkrankung, der Ausdruck einer pluriglandulären Insuffizienz.

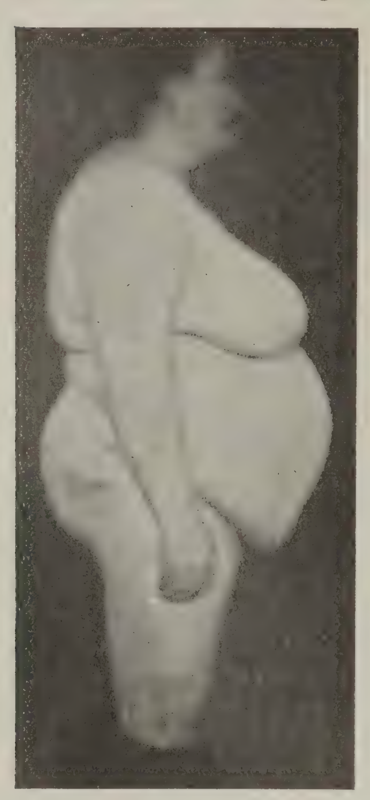


Abb. 2. Patientin P. N. Diabetes mellitus (pluriglanduläre Insuffizienz).

Es gibt selbstverständlich Extreme. Es gibt seltene Fälle, wo der pluriglanduläre Charakter der Erkrankung scharf prävaliert. Solch ein Fall von *Maase* wird z. B. von *H. Zondek* angeführt, wo bei einer Kranken, deren Mutter Diabetikerin war, schon mit 14 Jahren die Menstruation aufhörte und das vollständige Bild der Dystrophia adiposo-genitalis und Glykosurie (Harnzucker 3%) zum Vorschein kam; kurzum: Insuffizienz der Hypophyse, der Geschlechtsdrüsen und des Pankreas (Diabetes mellitus), und wo bei der Autopsie noch Hypoplasie der Schilddrüse und des Thymus festgestellt werden konnte.

*Was die Geschlechtsdrüsen anbelangt, so ist ihre Insuffizienz beim Diabetes unbestreitbar,* davon aber werden wir ausführlich an anderer Stelle mitteilen.

Wir halten es für angebracht, hier einen unserer Fälle, die wir neulich in der Klinik beobachten konnten, anzuführen.

P. N-ko., 51 Jahre. Gewicht 104,2 kg. Großmutter 150 kg. Mutter 100 kg. Nichte 83,3 kg. Menses mit 9 Jahren. Das Fettwerden begann mit 14 Jahren, mit 15 Jahren heiratete sie. Vom 21. Jahre ab kein Geschlechtsverkehr (Impotenz des Mannes). Im Alter von 28 Jahren wurde ihr wegen heftiger Uterusblutungen die Gebärmutter exstirpiert, über die Eierstöcke kann sie nichts berichten. Libido, ungeachtet Uterusexstirpation, heftig: Sexuelle Träume, häufiges Anschwellen der Brüste; machte eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten durch; leidet an Gicht. Im Alter von 48 Jahren stieg das Gewicht bis 121 kg. Ein Jahr später traten auf: Jucken, Polydypsie, Polyurie, Polyphagie, Ermüdbarkeit, Schwäche, Hitzegefühl, Störungen der Wärmeregulation (Tuber cinereum): Kältegefühl am unteren Körperteil, Hitzegefühl an der Brust, besonders aber am Kopfe; Furunculose, Durchfälle, Glykosurie (4—5%). Besonders ist der Fettansatz ausgesprochen am

Unterleibe, am Mons Veneris und an den Brüsten. Spärlicher Haarwuchs am Mons Veneris und in den Achselgruben. Herz fett, platt, Vagusherz (siehe Abb. 2).

Die Röntgenographie des Hirnschädels ergab: Sella turcica etwas kleiner als in der Norm, vor allem in dorso-ventraler Richtung; das Dorsum etwas verdickt und ein wenig sklerosiert. Infundibulum deutlich verengt. Sinus sphenoidalis ohne besondere Veränderungen.

Diagnose: Hypopituitarismus, Affektion des Wärmeregulationszentrums, Hypopankreatismus (Diabetes mellitus) und Hyperpinealismus.

Das angeführte Beispiel ist ein Extrem. Gewöhnlich tritt scharf ausschließlich der Symptomenkomplex der Pankreasinsuffizienz bei vermischten Zeichen der pluriglandulären Insuffizienz hervor.

*Nichtsdestoweniger, wenn man sich in das klinische Bild vertieft, wird man sehr oft beim Diabetes das Bild der Insuffizienz der Hypophyse, seltener der Nebennieren, fast immer von Insuffizienz der Geschlechtsdrüsen begleitet, auffinden können.*

Ein solches Bild präsentiert auch unser anderes Beispiel: M-w. Typisches Krankheitsbild von Diabète gras; 40 Jahre alt, Feuerwehrinstruktor. War immer wohlernährt, hielt sich aber nur für einen Mann vom soliden Körperbau. Hatte sich wegen Fettsucht nicht behandeln lassen, weil sie ihn bei der Arbeit nicht störte; Libido gut erhalten, Geschlechtsleben normal. Im Alter von 34 Jahren begann die Fettablagerung an den typischen Stellen zuzunehmen, dann auch traten die ersten Zeichen des Diabetes und Abnahme des Libido auf; zur Zeit: Polyurie, Polydypsie, Jucken, Ausbröckeln der Zähne, volle Abwesenheit des Libido und Impotenz.

So gehen herum und arbeiten viele Dystrophiker, bei denen eine Insuffizienz der einen Drüse schließlich diejenige der anderen hervorruft, zwecks schützender Korrelation, zwecks Erhaltung des Lebensgleichgewichtes.

Unsere Schlußfolgerungen sind:

1. Das Insulin wirkt in einem gesunden Tierorganismus entgegengesetzt dem Adrenalin, aber diese Wirkung wird vollständig durch die Gegenwirkung des Adrenalins ausgeglichen, wodurch Bedingungen für eine gesunde Korrelation erzeugt werden.

2. Das Insulin wird auch durch das Pituitrin ausgeglichen, das im Streben zur vollen Korrelation in einem gesunden Organismus eine Wirkung erzeugt, die derjenigen des Insulins entgegengesetzt ist.

3. Die Erkrankungen des endokrinen Apparates des Pankreas (Insuffizienz) sind oft genug pluriglanduläre Erkrankungen, wobei gleichzeitig bald die Geschlechtsdrüsen, bald die Hypophyse, bald die Nebennieren sich als insuffizient erweisen.

Wir sind bewußt, daß unsere Gedanken weit von allen Schemen entfernt sind. Aber wir sind nicht einsam. Auch *W. Oppel*, der sich

in der endokrinen Literatur zu verwirren fürchtet, verzichtet derweilen auf alle Schemen, die zur Zeit so viel angewachsen sind. Daher erscheint uns angebracht, die alte Wahrheit zu wiederholen: Die große Zahl der Schemen beweist, daß es keine klare und absolut richtige gibt.

Darum auch haben wir nun beschlossen, anstatt der Schemen uns auf die durchprüften, maßgebenden Angaben der Literatur, auf die Ergebnisse der Experimente und der klinischen Beobachtung zu beschränken. Mit den hier ausgesprochenen Gedanken und Thesen beanspruche ich nicht die Frage zu entscheiden, mein Wunsch ist nur etwas Klarheit in das unaufgeklärte Gebiet zu bringen.

In meiner Art, wissenschaftlich diese Frage zu lösen, gehe ich nach *Weils* Grundsätzen vor, der sagte: ,,Man kann die Rätsel des Lebens nicht mit einseitiger Schematisation erforschen und lösen, man muß immer die unbegrenzte Mannigfaltigkeit der gegenseitigen Beziehungen der Lebenserscheinungen in Betracht ziehen.‘‘

## Literatur.

*Kogan, V.* und *Ponirowsky,* Wratschebnoje Djelo 1925, Nr. 20—23. — *Kogan, V., Kamenew* und *Manz,* Praktitschesky Wratsch 1925, Nr. 6 und Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 6. — *Kogan, V., Ganelina, Woroschilowa,* Med.-biol. journ. 1925, Nr. 3. — *Kogan, V., Ponirowsky* und *Raysky,* Wratschebnaja Gazeta 1925, Nr. 20. — *Oppel, W.,* Novaja chirurgia 1925. — *Houssay, Lewis* und *Molineli,* Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, Nr. 31. — *Houssay,* Presse méd. 1925, Nr. 15. — *Kylin* und *Lindberg,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **145**, Nr. 5/6. 1924. — *Gigon* und *Brauer,* Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, Nr. 1—20. 1920. — *Abderhalden* und *Wertheim,* Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **205**, Nr. 5—6. 1924. — *Risse* und *Poos,* Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 2. — *Boden* und *Wankel,* Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 38. — *Tscheboksarow* und *Malkin,* Kasan. Med. journ. 1925, Nr. 7. — *Stewart* und *Rogoff,* Americ. journ. of physiol. 1923. — *Gley* und *Quinquaud,* Arch. internat. de physiol. 1914. — *Laurence* und *Hewlett,* Brit. med. journ. 1925 Nr. 3361. — *Joachimoglu* und *Metz,* Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 51. — *Mochling, R.* und *H. Ainsbee,* Journ. of the Americ. med. assoc. 1925, S. 1399. — *Pribram,* Wien. Arch. f. inn. Med. **10**, Nr. 3. 1925; Ref. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 43. — *Joslin,* Journ. of the Americ. med. assoc. **83**. 1925; Ref. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 43. — *Joslin,* Journ. of the Americ. med. assoc. **83**. 1925; 1924, Nr. 10. — *Schur* und *Kornfeld,* Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 43.

# Anämia perniziosa und Schwangerschaft.

Von
**Dr. Offergeld, Köln.**

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 29. Juni 1926.)*

In der älteren Literatur nimmt die Schilderung dieser Verhältnisse einen breiten Raum ein; die Mitteilungen werden um so spärlicher mit den Fortschritten unserer Kenntnisse über die pathologische Graviditätsbiologie und der Erforschung der Blutkrankheiten. Dankeswerterweise ist besonders von seiten der innern Kliniker, denen diese Verhältnisse näher liegen, die Lösung der Frage auch in Angriff genommen worden. So sind wir hier in der glücklichen Lage, wie selten bei einer andern Erkrankung die Ansichten der verschiedenen Lager zu erfahren. Fraglos ist vor einer genauen hämatologischen Untersuchung vieles durcheinander geworfen worden, es wurden der *Biermer*schen Anämie Fälle zugezählt, die nichts mit ihr zu tun haben; immerhin geht es zu weit, das Eintreten einer Gravidität bei einer echten Perniziosa zu leugnen.

Während einer Schwangerschaft kann von ihr unabhängig eine Erkrankung des hämatopoetischen Systems bestehen durch eine funktionelle Schwächung des Knochenmarkes oder irgendeine primäre Blutkrankheit; beide Zustände sind voneinander unabhängig und haben miteinander nichts zu tun; ihre gegenseitige Beeinflussung ist zwar da, aber anders als ursächlicher Natur. Im Gegensatz hierzu stehen die im Verlauf einer Gravidität auftretenden und durch sie bedingte Anämien, die hervorgerufen durch die toxischen Einflüsse der Schwangerschaft nur ein Glied in der Kette der Toxikosen ausmachen; es besteht hierbei eine relative Insuffizienz der Blutbildungsstätten bei nötiger Mehrbelastung. Die in Rede stehenden *Biermer*sche Anämie gehört zur 1. Gruppe.

Mit dem Namen der perniziösen Anämie bezeichnet man eine schubweise verlaufende, schwere Form der Anämie, wohl charakterisiert durch das ihr eigentümliche Blutbild, die so perniziös ist, daß sie zuletzt unmittelbar zum Tode führt; nach *F. W. Schultze* soll sie eben nur auf dem Sektionstisch diagnostiziert werden. Sie ist eine Erkrankung

des reiferen Alters, etwas öfter bei der Frau als beim Mann, meist zwischen 35—60 Jahren auftretend; das ist wohl mit ein Grund für das seltene Auftreten bei einer Schwangerschaft.

Langsam mit unbestimmten, allgemeinen Klagen beginnend besteht anfangs noch die Möglichkeit der Arbeit; auffallend ist die blaßgelbe Farbe und Gedunsenheit, bestimmend die Veränderungen im Mund neben denen der Milz, der Ödeme und der Temperatur. Man diagnostiziert sie, wenn man an ihr Bestehen denkt und sich ihre Häufigkeit vergegenwärtigt. Sind nur einige der oben genannten Zeichen vorhanden, so verschafft Klarheit die Blutuntersuchung. Diese ist für Perniziosa charakteristisch: die Geldrollenbildung der Erythrocyten ist aufgehoben, die einzelne Zellen, ungleicher Art und Form liegen getrennt, ihre Zahl ist bis unter $^1/_2$ Million vermindert; nicht in dem gleichen Maße ist der Hb.-Gehalt herabgesetzt, der einzeln Zellen Färbeindex ist gestiegen. Die tiefrot gefärbten Zellen haben als Jugendformen Normo- und Megaloblasten und in besonders zahlreichen Stücken die für Perniziosa charakteristischen Megalocyten neben Änderung in Form, Größe und Gestalt der Zellen (Poikilocytose). Obwohl normaler Hb.-Gehalt bestehen kann, ist hoher Färbeindex bei niedrigem Hb.-Gehalt hierfür sehr charakteristisch. Die Leukocyten sind auf etwa 1—2 Tausend vermindert, die Zahl der polymorphen, neutrophilen mehr als die kleinen Lymphocyten (relative Leukocytose). Diese Erscheinungen haben ihr Vorbild im embryonalem Leben: die Megaloblasten sind die Vorläufer der Erythrocyten (Normocyten), auch in ihrem physiologischen Verhalten. Die Vorstufe Normoblast ist noch kernhaltig; aus den Megaloblasten entstehen bei der Perniziosa die kernlosen Megalocyten. Die Poikilocytose ist der Ausdruck einer Schädigung der roten Blutkörperchen. Etwa vom 4. Embryonalmonat ab sind als Bildungsstätten der Blutzellen, Leber, Milz und Knochenmark anzusprechen; später bildet die Milz nur die Lymphocyten, während die Leber ihre Fähigkeit zur Blutbildung völlig einbüßt; die Erythrocyten entstehen mit der Mehrzahl der granulierten Leukocyten aus dem Knochenmark.

Vielfach nimmt man als Wesen dieser Veränderung einen gesteigerten Blutzerfall in den Organen des Auf- und Abbaues an, sicher ist die Regenerationsfähigkeit des hämatopoetischen Systems sehr gesteigert, so daß sich durch Mitbeteiligung von Milz und Leber an der Neubildung die embryonalen Verhältnisse wiederholen. Zerfall und Aufbau laufen nebeneinander mit einer schädigenden Beeinflussung des Knochenmarkes. So ist der pathologisch-anatomische Befund eine hochgradige Anämie aller Organe mit den Folgezuständen im Kreislauf; das dünnflüssige Blut ist in seiner Menge vermindert, die Milz zell- und blutreich, das Knochen- und Fettmark rot.

Besser ist es für die Erforschung dieser Zustände offen zu bekennen, daß uns zur Zeit die eigentliche Ursache unbekannt ist. Die *Biermer*sche Anämie entsteht im Gegensatz zu andern ihr mehr minder ähnelnden Krankheiten autochthon, wenn auch das gehäufte Vorkommen in einzelnen Familien auf Erbfaktoren im Keimplasma hinweist als ein Stigma-degenerationis [*Mustelin*[1])]. Nicht zu bestreiten ist es, daß es immerhin Schädlichkeiten für den Körper gibt, nach welchen sich in zeitlicher Reihenfolge mit Vorliebe die Perniziosa einzustellen pflegt. Bei ihnen kommt es zu einer abnormen Reizung und Schwäche des Knochenmarkes oder vermehrtem Blutzerfall. Als solche sind bekannt Tumoren mit Knochenmetastasen, Lues, septische Infektionen und Intoxikationen vom Darm oder wie beim Botriocephalus mit Ölsäure-Cholestearinester. Auch die Gravidität ist von den älteren Forschern für eine Lieblingsursache der *Biermer*schen Anämie angesprochen worden, während wir sie heute aus der Reihe der Ursachen streichen müssen. In den zuerst genannten Fällen kann es sich höchstens um ein exogen auslösendes, begünstigendes Moment bei bereits bestehender uns noch unbekannter endogener Ursache handeln, aber selbst dieses Zugeständnis kommt bei der Schwangerschaft in Wegfall, weil die perniziosa- ähnlichen Bilder bei Graviden ein Glied in der Kette der Vergiftungserscheinungen bilden, denen die Mutter ausgesetzt ist; nur an dem Bestand der Schwangerschaft gebunden schwinden sie mit ihr. Im Gegensatz hierzu ist die einmal ausgebrochene Perniziosa im ganzen fortschreitend bis zum Ende. Solch schwere Eingriffe wie sie bei der experimentellen Hämolyse nötig sind, kommen im Körper nicht vor, hier genügen schon wesentlich geringere Schäden, wenn die unbekannte endogene Ursache vorhanden ist, ja bei deren Anwesenheit sollen alle möglichen Ursachen eben die Hämolyse bewirken [*Meulengracht*[2])]. So z. B. beschrieb ich in der Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **74**, 245, 1926, einen Fall von Menorrhagie, der mit perniziosaähnlichem Blutbefund einherging. Das disponierende Moment ist in der Konstitution gelegen, die neben anderen Faktoren von der Tätigkeit des innersekretorischen Systems abhängig ist, so daß die Wahrscheinlichkeit besteht, daß als eigentliche Ursache der *Biermer*schen Anämie endokrine Störungen anzusprechen sind, ähnlich wie bei der Graviditätsperniziosa [*Morawitz*[3]), *Nägeli*[4]), *Schaumann*[5])]; hiermit würde das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes im Präklimakterium eine einfache Erklärung finden; wesentlich ist das Fehlen jeder Bluterkrankung in der Vorgeschichte; die Krankheit tritt mit einem Male plötzlich in die Erscheinung.

---

[1]) *Mustelin*, Arch. med. scandinav. **56**, 4. 1922.
[2]) *Meulengracht*, Hospitalstidende **64**, Nr. 17. 1921.
[3]) *Morawitz*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **87**. 1924.
[4]) *Nägeli*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 47.
[5]) *Schaumann*, Zentralbl. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre **6**. 1920.

Langsam ist der Verlauf, der vom Auftreten der ersten Erscheinungen Jahrzehnte dauern kann, wobei erst spät ein schweres Krankheitsbild sich einstellt. Weitgehende Remissionen, die einer Heilung scheinbar gleichkommen, bilden die Regel. Aber auch in diesen Zeiten scheinbaren Wohlbefindens sind im Blutbild die oben beschriebenen Zellen vorhanden in Art und Zahl verschieden, je nach dem Stand der algebraischen Summe aus Degeneration, Hämolyse und Regeneration; so besteht zwar die Krankheit noch fort, aber durch irgendwelche Ursache ist die Giftquelle so versiecht, daß die myeloblastische Regeneration die Oberhand hat. Zerfall und Neubildung gehen Hand in Hand; ein großer Reiz zur Neubildung der Blutelemente ist der Zerfall der alten Blutzellen, sind die Zytolysiene aus den Zellen des Blutsystems und die Hormone — ich gedenke des Verhältnisses Ovarium: Chlorose —; das rote Mark der Röhrenknochen und der platten, kurzen, wie Rippen und Wirbel ist sehr reaktionsfähig; das gesamte System beantwortet bestimmte Reize in grundsätzlich gleichem Sinn mit starker Zellneubildung bis ins höchste Alter, selbst das Fettmark wandelt sich teilweise in erythroblastisches Mark um. Erst mit zunehmender Schwere und Dauer der Erkrankung läßt diese Fähigkeit nach.

Trotz der so verschiedenen, unbestimmten Anfangserscheinungen ist die Diagnose leicht, wenn man nur an diese nicht allzu seltene Erkrankung, die mit dem Vertrautsein der Ärzteschaft mit den einfachen Blutuntersuchungsmethoden immer öfter erkannt wird, denkt; das aufschlußgebende Blutbild ist verschieden je nach dem Stand der Krankheit. Charakteristisch sind die pathologischen Jugendformen und der erhöhte Färbeindex der Blutzellen; sehr für Perniziosa spricht eine Leukopenie mit relativer Leukocytose beim Fehlen jeder andern Ursache für die Anämie; dieser Befund ist auch in Zeiten der Remissionen vorhanden.

Nach diesen Ausführungen ist die Prognose gegeben; die *Biermer*sche Anämie ist eine im ganzen fortschreitende, tötlich endende Erkrankung, die durch ihren Ausgang als solche erkannt wird; eine Heilung ist ausgeschlossen nach den Ursachen, und alle angeblichen Heilungen sind entweder langdauernde, weitgehende Besserungen (Remissionen) oder sekundäre Anämien, die unter dem Bilde der Perniziosa verlaufen und, wie die Bothriozephalusanämie nach Ausscheiden der Ursache heilbar sind, wenn nicht inzwischen sich irreparable Schäden an den blutbildenden Organen ausbildeten; besonders ungünstig muß das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese bewertet werden. Blutbilder, die aufs Haar denen der *Biermer*schen Anämie gleichen, findet man gelegentlich bei Carcinom und Gravidität. Für die Prognose wichtig ist der Charakter, den die jeweilige Erkrankung hat; bei hohem Hb.-Gehalt — er kann gelegentlich 100% betragen — kann das Leben

lange Bestand haben; bei niederem Hb.-Gehalt und schwerem Allgemeinzustand ist auch ein vorübergehender Erfolg der Behandlung von nur geringem Wert, da die Rezidive, welche die Widerstandsfähigkeit schwächen, rasch folgen und schwer zu bekämpfen sind; in hohem Grade ungünstig sind interkurrente Krankheiten und Intoxikationen. Ob schon das Blutbild nach dem Stande der Erkrankung wechselt, so gilt im allgemeinen eine geringe Anzahl kernhaltiger und punktierter Erythrocyten, sowie polychromatophiler Zellen für einen schweren Verlauf, weil diese Elemente ein Ergebnis der mächtig gesteigerten Tätigkeit der blutbildenden Drüsen und Organe sind.

Über die Einwirkung der Perniziosa auf den besonderen Ablauf der Tätigkeit des weiblichen Körpers wissen wir nur wenig. Auffallend ist, daß trotz der Schwere der Erkrankung ein ungestörtes Menstruationsbild lange bestehen zu bleiben scheint, ja, wenn es auf der Höhe wie bei jedem Siechtum zur Amenorrhöe kommt, so ist bei eingetretener Remission auch dieser Zustand wieder einer Besserung fähig. Es kommt bei der mächtig gesteigerten Blutregeneration nicht zu einer Atrophie der Genitalien, wobei ich es unentschieden lassen muß, welche Rolle einzelne oder alle Mitglieder des endokrinen Systems hierbei spielen; wenn die Eireifung ungehindert vor sich geht, so ist die Möglichkeit einer Konzeption selbst bei dieser schweren Erkrankung gegeben. Die allermeisten bislang mitgeteilten Fälle sind aber nicht dieser Gruppe zuzurechnen, sondern gehören zu den perniziosaähnlichen Formen, wie man sie als Ausdruck einer schweren Schwangerschaftstoxikose gelegentlich antrifft. Unmöglich kann man ein Zahlenverhältnis angeben, weil man in der Literatur die scharfe Trennung dieser Krankheitsbilder nicht durchgeführt hat; es heißt aber weit am Ziel vorbeigeschossen, wenn *Adler*[1]) noch vor 2 Jahren den Beweis für eine Konzeption bei der *Biermer*schen Anämie als bisher nicht erbracht ansieht. Was geschieht nun, wenn beide in keinem ursächlichem Zusammenhang stehende Ereignisse zeitlich zusammentreffen.

Da wie in den andern Organsystemen so auch im blutbildenden Apparat sich in der Schwangerschaft Veränderungen abspielen, die auf eine gesteigerte Leistung hinauslaufen, Bestrebungen die sich mit den Reparationsvorgängen bei der Perniziosa decken, so sind wechselseitige Beeinflussungen nicht von der Hand zu weisen. Diese Bluthypertrophie, wie bei der gesunden Gravida dieser Zustand heißt, in Anlehnung an die Veränderungen anderer Organe, bleibt bei Kranken aus, ja das Blut sinkt in seinem Wert. [*Peyer*[2])]. Somit wird von allen Seiten der Eintritt der Schwangerschaft bei einer an echter, genuiner perniziösen Anämie erkrankten Frau als ein höchst unglückliches

[1]) *Adler*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie **87**, 3. 1924.
[2]) *Peyer*, Med. Klinik 1918, Nr. 11/12.

Ereignis bewertet, welches der Grundkrankheit eine schlechte Wendung gibt und den endgültigen perniziösen Ausgang in bedenkliche Nähe rückt.

Ich teile folgende Krankengeschichte mit:

Frau A. St., stets gesund, keine Bluterkrankung vorher.

Erste Menstruation mit $12^1/_2$ Jahren (Hessen) regelmäßig alle 4 Wochen von 3tägiger Dauer und gewöhnlicher Stärke ohne Schmerzen. Verheiratung mit 23 Jahren nach Buchschlag. In den folgenden 5 Jahren 2 Partus, 1 Abort infolge schwerer Feldarbeit 1 Partus. Alles ohne Besonderheiten, sie stillte die Kinder bis zu $^1/_2$ Jahr.

2 Jahre nach der letzten Entbindung — 1904 — erkrankte sie mit unbestimmten Allgemeinklagen; sie wurde damals von ihrem Hausarzt wegen Blutarmut mit Fe. und später hauptsächlich As. behandelt, in den nächsten Jahren traten im Befinden große Schwankungen ein, Zeiten, wo sie die gesamte schwere Arbeit einer Bauersfrau verrichten konnte, wechselten mit solchen ab, wo sie im Bett liegen mußte. Erst nach 6jährigem Bestand wurde durch die Blutuntersuchung der wahre Charakter der Krankheit aufgedeckt. Man fand im Jahre 1910 ein Blutbild der Biermerschen Anämie. Näheres ließ sich nicht mehr feststellen. Besserung auf As.-Gabe, die nach der letzten Entbindung wieder regelmäßig eintretenden Menses hörten plötzlich im März auf, der körperliche Zustand war damals schlecht. Allmählich besserte sich der Zustand und im Herbst setzte die Periode wieder in alter Stärke ein. Ausgangs Sommers des folgenden Jahres erneuter Schub, sie legte sich wieder zu Bett und die von ihrem Hausarzt veranlaßte Blutuntersuchung ergab: Erythrocyten knapp 3 Millionen, Leukocyten 2,1 Tausend, Verhältnis weiß : rot = 1 : 2000. Hb.-Gehalt 72%. Die Zellen sind verschieden an Form, Größe und Gestalt mit vielen jugendlichen Elementen. Lange Zeit der Wiederherstellung, die Mensen kamen erst Ende 1911 wieder, in der Folgezeit wechselndes Befinden, ab Herbst 1912 wieder Aufnahme der Beschäftigung. Die Periode war in der letzten Zeit auffallend schwach. Letzte Menstruation 28. XI. bis 2. XII. 1912. Sie schenkte der jetzt folgenden Anämie weiter keine Beachtung. Februar folgenden Jahres abermals größte Hinfälligkeit, Brennen auf der Zunge, Schmerzen im Munde. Klarheit bekam sie erst, als im 5. Monat die ersten Kindsbewegungen auftraten, die nun einsetzende gewaltige Verschlimmerung ihres Befindens gab Anlaß ihren Hausarzt, Dr. *Zopf*, zu befragen. Dieser zog mich hinzu, als die eingeschlagene Behandlung ohne Erfolg blieb, zur Unterbrechung der Schwangerschaft.

25. VI. 1913. Besuch in Buchschlag. Sehr blasse Frau mit schmutziggelber Gesichtsfarbe und leicht gedunsenem Gesicht. Fettpolster in mäßigem Grade vorhanden, schlaffe Muskulatur. Temperatur 36,9, Puls 96. Petechien am Zahnfleisch, Brust- und Bauchhaut, Augenhintergrund frei. Sehvermögen nicht gestört. Herzgrenzen: oben 4. Rippe, Spitzenstoß V. I. C. R. etwas außerhalb der Mm.-Linie, rechts über den Sternalrand reichend. Herzaktion beschleunigt. Töne leise, rein, an der Aorta und Mitralis laute, blasende, systolische Geräusche, Nonnensausen. Blutdruck 107 mm, Hg., Milz und Leber vielleicht etwas vergrößert, Schmerzhaftigkeit des Sternums beim Beklopfen. Lungen o. B., geringes Ödem der äußeren Knöchelgegend. Im Harn Spuren von Albumen, keine Formelemente. Rötung der Rachenwand, Bläschen im Munde. Blutbefund: dünnflüssig, schlecht gerinnend, Viscosität herabgesetzt. Hb.-Gehalt 27%, Erythrocyten 1 350 000, Leukocyten 1800, keine Geldrollenbildung, die roten Blutkörperchen sind ungleich an Größe und Färbekraft, ihre Form ist verschieden, teilweise führen sie Kerne (Jugendformen), zahlreich sind die Megalocyten, neben Normo-

und Gigantoblasten. Blutplättchen vermindert, Leukocytenzahl herabgesetzt, relative Leukocytose. Die im Pathologischen Institut gestellte Diagnose lautete auf perniziöse Anämie (Abb. 1).

Fund. ut. in der Mitte zwischen Nabel und Rippenbogen, Kindsbewegungen sehr lebhaft, Herztöne hörbar. Kopf über dem Beckeneingang. Alter der Gravidität etwa 27 Wochen. Da vorher reichlich As. gegeben war, machte ich Eigenblutinjektion in die Glutäen und Bluttransfusion; daneben gab ich frisches Mark aus den Röhrenknochen junger Schlachttiere; die Besserung blieb aus. Mitte Juni Blutuntersuchung: Hb.-Gehalt 35%, Erythrocyten knapp 1 Million, Leukocyten 1600, mikroskopischer Befund an den Blutzellen unverändert. Im Interesse der Mutter künstliche Frühgeburt am 13. VII. durch Metreuryse nach Dilatation. Füllung mit Glycerin. Sehr bald setzten Wehen ein, die von regelrechter Stärke

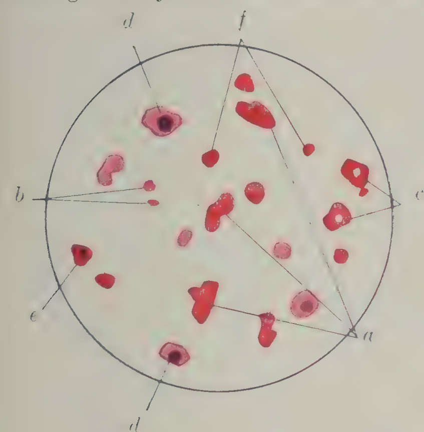



Abb. 1. Blutbild. Gähnende Leere des Gesichtsfeldes an Blutzellen; keine Geldrollenbildung. Verschiedene Färbekraft der Zellen.
*a* = Poikilocytose
*b* = Normocyten
*c* = Normocyten mit Pessarform
*d* = Giganto-Megaloblasten
*e* = Normoblast mit Zellkern
*f* = Erythrocyten.
Im Gesichtsfeld keine farblosen Blutzellen.

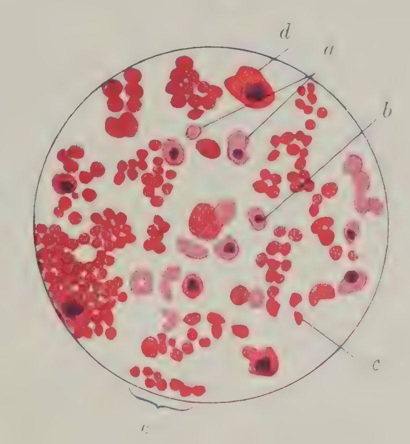



Abb. 2. Knochenmark des Fetus vom VIII. Monat.
*a* = Poikilocytose
*b* = Normoblast mit Kernen
*c* = Normocyten
*d* = Megalo-Gigantoblast
*e* = Erythrocyten.
Die Färbekraft der Zellen ist sehr verschieden, alle Übergänge von tiefrot zu rosa.

und Dauer in regelmäßigen Zwischenräumen waren. Nach $4^3/_4$stündiger Dauer traten Preßwehen auf, und nach knapp einer weiteren $^1/_2$ Stunde erfolgte in Steißlage die spontane Ausstoßung eines frischtoten Mädchens von 38 cm Länge.

Die im Pathologischen Institut vorgenommene Sektion des Kindes ergab als einzig bemerkenswertes Ergebnis ein Blutbild, wie es in frühen Entwicklungszeiten vorkommt; dieses war besonders ausgeprägt im Mark der langen Röhrenknochen. (Abb. 2.)

Kurz nach der Geburt des Kindes kam die Placenta von selbst, Blutverlust sehr gering, insgesamt etwa 600 ccm.

In der Heimat Rekonvaleszenz nur sehr langsam, erst Mitte November machte sie versuchsweise etwas Hausarbeit, aber bereits nach ein paar Tagen mußte sie sich wegen Schwäche wieder ins Bett legen, diese nahm rasch zu, die Füße wurden dicker, die Herzschwäche vermehrte sich, und es trat öfters Luftmangel auf.

Einmal nach der Entbindung Menstruation Ende Oktober, keine weitere mehr. Blutuntersuchung Anfang Frühjahr 1914: Hb.-Gehalt 24%, rote Blutkörperchen 780 000, weiße 1500, Jugendformen stark vermehrt. Der Zustand verschlechterte sich zusehends und unter dem Bilde größter Schwäche und Herzinsuffizienz erfolgte der Tod Ende April 1914.

Die Sektion ergab im wesentlichen eine hochgradige Anämie aller Organe, das Blut war dünnflüssig, Gerinnbarkeit herabgesetzt, Milz saftreich. Mikroskopisch fettige Degeneration der Parenchymorgane, zumal im Myokard. In den Höhlen des Humerus ist das Mark rot, histiologisch reichlich erythrocytäre Elemente, an Stelle des Fettmarkes myeloides Gewebe, im Knochenmark selbst Normoblasten, Erythrocyten, Gigantoblasten, Erythroblasten, vielfach mit degenerierten Zellkernen; große Reichhaltigkeit der Form der Blutzellen, reife Lymphocyten. Diagnose: Biermersche perniziöse Anämie.

Wie alle andern Systeme beteiligt in gleichem Sinn das hämatopoetische System sich an den Umstellungsvorgängen in der Schwangerschaft. Man hat von einer Hypertrophie gesprochen, die zunächst die Menge betrifft und nach *Fellner*[1]) 600 g betragen soll, etwa dem bei der Entbindung eintretenden Verlust entsprechend; vermehrt ist der Gehalt an Fibrin und Blutplättchen, an Salzen, Eiweißkörpern und Schlacken. Wichtiger für das Leben von Mutter und Kind ist die Änderung im Sinn einer Mehrleistung, die Hyperfunktion des Blutes; in erster Stelle sind hier die Zellen beteiligt. Die Vermehrung der Leukocyten, die sich stets im Bereich des Normalen hält, betrifft zumeist die polynukleäre (bis zu 80%) erst dann die großen Leuko- und Lymphocyten, das *Arneth*sche Blutbild wird wie bei den Infektionen nach links verschoben; es ist eine Maßnahme zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des Körpers. Wechselvoller ist das Bild der gefärbten Blutzellen, ihre Zahl ist größern Schwankungen unterworfen: als Zeichen der Vergiftung tritt zu Beginn der Gravidität eine Verminderung auf, in den spätern Monaten sind normale Verhältnisse oder das Gegenteil vorhanden. Die Zellen selbst sind verschieden an Form und Größe (Polymorphie und Poikilocytose) mit einer besonders regen Beteiligung der Jugendformen, wodurch wegen deren großem Absorptionsvermögen zu 0, etwa 75% gegenüber 4% der ausgereiften Zellen dieser im Blut der Gravida vorherrscht. Dieser vermehrten Bildung steht ein gesteigerter Zerfall gegenüber, zum Teil in den Zellen des Chorion zum Aufbau der Frucht, zum Teil aber auch unter der Einwirkung der Schwangerschaftstoxine im mütterlichen Körper selbst, das hängt ab von der individuellen Reaktionsfähigkeit.

Von den farblosen Zellen im Blut sind gerade die Myelo- und großen Lymphocyten vermehrt, und so werden wir als Ursprungsstätte für diese Mehrbildung auf das hyperämische Knochenmark hingewiesen; unter den Peitschenhieben der ihrem genauen Wesen nach noch nicht

---

[1]) *Fellner*, Die Beziehungen innerer Krankheiten zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Berlin-Wien: Verlag Deuticke 1903.

chemisch genau definierten Graviditätsamiden arbeitet es in gesteigertem Maße und bringt die mannigfachen Jugendzellen der roten Blutzellen hervor; seine Mehrarbeit hält Schritt mit der fortschreitenden Vergiftung der Mutter. Anderseits muß aber gerade in dem gesteigerten Zerfall der gefärbten Elemente wie bei der Perniziosa der hauptsächliche Anreiz für diese Mehrleistung erblickt werden. So wird bei der an *Biermer*schen Anämie erkrankten Gravida das Knochenmark zur äußersten Leistungsfähigkeit angehalten, der es nur entsprechen kann, wenn ihm noch hinreichende Reservekräfte zur Verfügung stehen; im andern Falle erlahmt es durch Überarbeitung, und die Perniziosa verschlechtert sich sehr rasch im Befinden und Blutbild.

Der vermehrte Zerfall der Blutzellen im Körper der Mutter hat einen gewissen Grad von Hämoglobinämie und vermehrten Urobilingehalt des Harns zur Folge sowie u. U. eine subikterische Verfärbung als Ausdruck des toxischen Zustandes. Beide Umstände summieren sich bei der perniziös-anämischen Schwangern und bewirkten im mitgeteilten Falle die auffallend schmutzig gelbe mit einem Stich ins grünliche übergehende Verfärbung, die im Verein mit der Albuminurie von mir als Vergiftung angesprochen werden.

Die letzten Ursachen für die Hämolyse der genuinen Perniziosa sind unbekannt und werden in innersekretorischen Störungen vermutet, für den vermehrten Zerfall in der Gravidität sind die Schwangerschaftstoxine anzusprechen; das sind amidartige Verbindungen aus verschleppten, zerfallenen Zellkomplexen, die bei Kreisen im Körper die normalen Hormone zu einer Änderung ihrer Arbeit nach Art und Menge sensibilisieren, besonders für Suprarenin; sie bewirken letzten Endes die mannigfachen Veränderungen im Organismus der Gravida durch ein Eingreifen und eine Beeinflussung des automatischen Steuerwerkes, welches zwischen der Isotonie dem Wasser-Salzgehalt, dem Nervensystem und den einzelnen Organen besteht. Somit ist die Störung im innersekretorischen System dem Wesen nach die gleiche bei beiden Zuständen, und das Knochenmark reagiert in der gleichen Weise auf verschiedene Reize. Die Anwesenheit dieser Amide in der Schwangerschaft ist nachweisbar wie ihre Beeinflussung der Organsysteme; sie rufen experimentell bei intravenöser Darreichung ebenso Hämolyse hervor, wie andere chemische Körper, von welchen für beide Zustände schon seit langer Zeit die Ölsäure und ihre Salze in der Entstehungsweise genannt wird; damit ist auch der müßige Streit über die Schutzwirkung des Cholesterins für die Erythrocyten erledigt. Da bei der Perniziosa und in jeder Schwangerschaft sich die gleichen und ähnlichen Umstimmungen im Ring der innersekretorischen Drüsen vorfinden, so liegt die ungünstige Beeinflussung beider Zustände bei gleichzeitigem Zusammentreffen klar zutage; sie ist unserm Verständnis näher gerückt

als mit der Annahme der Vermehrung der Oleate, die nur in einer Darreichung zur Hämolyse führen, wie sie in der menschlichen Pathologie nicht vorkommt.

Bei dieser Annahme ist uns der schnelle Verlauf bei einer Gravidität verständlich. Besonders scheint es, daß sich in dieser Zeit mit Vorliebe Nachschübe einstellen, wenn die Konzeption in eine Remissionsperiode fiel, diese somit unterbrochen und vorzeitig zu Ende geführt wird; eine Remission selbst ist mir bei einer Gravida nicht sehr wahrscheinlich. Mit recht wird daher die Schwangerschaft als eine höchst unglückliche Komplikation der perniziösen Anämie angesprochen, die zum mindest den endgültigen Ausgang des Leidens beschleunigt. Diese Ansicht wird besonders von interner Seite geäußert, denen in der Beurteilung der *Biermer*schen Anämie eine größere Erfahrung zur Seite steht.

Nach den bisherigen Angaben scheint die Geburt ohne Besonderheiten zu verlaufen; ich kann das bei der künstlichen Frühgeburt nur bestätigen, es muß aber immer wieder betont werden, daß in der Literatur keine Trennung der beiden Perniziosaformen streng durchgeführt ist, so daß man sich schwer das wahre Bild der Verhältnisse malen kann. Trotz der Schwäche zog sich der Uterus gut zusammen, der Blutverlust hielt sich an der untern Grenze der gewöhnlichen Entbindung; trotz intrauteriner Eingriffe erfolgte die bei der perniziosaähnlichen Form so gefürchtete septische Infektion nicht bei der schwer Anämischen. Somit möchte es fast den Anschein gewinnen, als sei nur die Gravidität durch ihre amidartigen Stoffwechselprodukte als Reizquelle für den Zerfall der roten Blutkörperchen das Gefährliche bei den einzeln Gestationsabschnitten für die perniziös-anämisch Erkrankte, während sich nach der rasch und einflußlos verlaufenen Geburt bald der alte Zustand einer Remission des Leidens wieder herstelle. Jedoch hierbei handelt es sich meist um eine trügerische Hoffnung; gar viele Fälle der perniziosaähnlichen Form lassen nach der Entbindung die Besserung vermissen, und das Leiden nimmt bei fortschreitender Verschlimmerung den vom *Biermer* her bekannten ungünstigen Verlauf. Bei der genuinen Perniziosa dürfte dieser Ausgang um so sicherer zu erwarten sein, als sich tiefgreifende Veränderungen im endokrinen System breit gemacht haben, die im Verein mit den Toxinen der Schwangerschaft eine Erholung des hämatopoetischen Apparates für die Dauer vereiteln. So blieb auch in dem oben mitgeteilten Falle die Besserung aus, das Blutbild verschlechterte sich unaufhörlich, damit nimmt die Hinfälligkeit und die objektiven Erscheinungen der Herzinsuffizienz zu; auffallend ist, wie bei so niedriger Zahl der Zellen im Blut das Leben noch eine Zeitlang erhalten bleibt; obwohl gerade hier sonst mehrfach Remissionen dem Fortschreiten der Krankheit Schranken setzen, ist nach der Entbindung kein derartiger Zustand

trotz entsprechender Behandlung mehr eingetreten. Somit muß ich neben der Gravidität auch die Entbindung selbst als ein den Verlauf der Perniziosa schlecht gestaltendes Ereignis bewerten; die Zeitdauer des Leidens wird abgekürzt und der bösartige Ausgang sehr beschleunigt. Dieser Erkenntnis kommt wegen der Behandlung dieser Zustände ein besonderer Wert zu.

Ist das Leben der Mutter auf das Äußerste gefährdet, so bleiben die Aussichten des kindlichen Lebens zu besprechen. Soweit es sich um vorzeitig ausgestossene Früchte handelt, ist deren Schicksal einmal durch ihr Alter bestimmt. Bei den Kindern von Frauen, die an der perniziosaähnlichen Toxämie in der Schwangerschaft erkrankt sind, soll die Lebenskraft herabgesetzt sein und ihr Blut die gleichen Zellveränderungen und Krankheitsformen der roten Blutkörperchen aufweisen wie sie sich im mütterlichen Blut vorfinden. So wäre eine gewisse geringere Widerstandsfähigkeit verständlich und erwiesen. Von diesem Gesichtspunkt aus ist das kindliche Leben nicht allzu hoch zu bewerten; gehört doch die *Biermer*sche Anämie zu den Erkrankungen, wo Erbfaktoren beteiligt sind, — schwedische Forscher sprechen bei ihr von Stigma degenerationis — [*Mustelin*[1])] und wird die innersekretorische Störung im Keimplasma fortgeleitet, so daß sie bereits im intrauterinen Leben in der krankhaften Blutzusammensetzung in die Erscheinung tritt. Aus den Vergleichsschlüssen zwischen zwei einander sehr ähnlichen Krankheitsformen sind wir zur Annahme einer Störung im hämatopoetischen System der Kinder als Ausdruck einer schweren anderweitigen Systemveränderung berechtigt: damit wäre die geringere Wertigkeit bewiesen.

Im mitgeteilten Fall wurde gegen Ende der 30. Schwangerschaftswoche die künstliche Entbindung vorgenommen; das an sich lebensfähige Kind starb unter der Geburt an ihren Folgen; es war äußerlich seinem Lebensalter entsprechend entwickelt.

Interessante Bilder ergab die Blutuntersuchung, die im kleinen das Spiegelbild der mütterlichen Erkrankung liefert. Poikilicytose der roten Zellen mit erhöhter Färbkraft und zahlreiche Jugendformen der Zellen mit Kernen, zahlreiche Megalocyten, Normo- und Gigantoblasten; Verminderung aller Blutzellen, bei den weißen relative Leukocytose. Diese Befunde an den Blutkörperchen findet man aber normalerweise nur im Embryonalleben der frühen Entwicklungszeit; in der 2. Hälfte des intrauterinen Lebens scheiden die Jugendformen aus dem Blut des Fetus, so daß alsdann eine völlige Übereinstimmung mit dem Verhalten im extrauterinen Leben stattfindet. Die erhöhte Färbekraft des Blutes spricht für eine Vermehrung des Hb.-Gehaltes; dieses entstammt in seinen Bausteinen der Mutter; in gesundem Verlauf jeder

[1]) *Mustelin*, Arch. medic. scandinav. **56**, 4. 1922.

Gravidität wird ihre Fe-Bilanz negativ [*Wychel*[1])]; dieser Verlust steigert sich bei der Perniziosa. Die roten Zellen zerfallen in der Placenta, wobei unter dem Einfluß ihrer proteolytischen Fermente das Hb. zu dialysierbaren Molekülen abgebaut wird. Diese Versorgung der Frucht mit Fe geht weit über das nötige Maß hinaus, denn in den kindlichen Organen wird das Fe aufgespeichert zum weiteren Aufbau für das extrauterine Leben. So ist auch in diesem Falle wieder bewiesen, wie schon allein durch den Luxusverbrauch des Kindes der Mutter, welche von der *Biermer*schen Anämie befallen ist, eine übergroße Fe-Menge aus den zerfallenden roten Blutkörperchen entzogen wird und durch diese gesteigerte Hämolyse zum Nutzen des Kindes, der Mutter zum Schaden der formative Reiz auf das Knochenmark ständig unterhalten wird. Ob sie ihren „eisernen Bestand" zurückhält oder entgegen den sonstigen Erfahrungen auch diesen angreift, und sich damit selbst das Weiterbestehen untergräbt, ist noch unentschieden; es könnte mit herangezogen werden für den progredienten Verlauf in der Gravidität und das Ausbleiben der gewöhnlichen Remissionen, wenn sich eine große Unterbilanz im Fe-Haushalt ergibt.

Zuletzt ist dieser Befund ein Beweis für die Richtigkeit von *Meyer*[2]), daß der unbekannte Reiz, der bei der Perniziosa der Blutneubildung zugrunde liegt, die placentare Scheidewand durchdringt, denn dieser wird mit sehr großer Wahrscheinlichkeit in Störungen der innersekretorischen Drüsen gesucht und muß damit die Frucht mitbefallen.

Somit ist der ungünstige Einfluß der Gravidität auf die *Biermer*sche Anämie und dieser auf die Geburt selbst und das Leben der beiden Wesen sehr wahrscheinlich gemacht und durch den tatsächlichen Verlauf erwiesen. Wenn auch nach einfacher Überlegung dieser Ausgang für die Mutter vorauszusehen ist, wo 2 Veränderungen in der gleichen Art schädlich auf die blutbildenden Organe vorgehen, und sich in ihrer Wirkung potenzieren durch die gemeinsame innersekretorische Umstimmung im Sinne des gesteigerten Zerfalles der Blutzellen und ihres Wiederaufbaues durch erhöhte Reizung und Leistung des Knochenmarkes, so muß es doch Befremden erregen, wenn die gleiche Ursache im Keimplasma enthalten, bereits im intrauterinen Leben so zur Macht gelangt, daß schon hier die Erkrankung manifest wird. Aus diesem Grunde von einer Minderwertigkeit der Frucht zu sprechen, dürfte seine Berechtigung haben.

Die Behandlung unterscheidet sich kaum von derjenigen außerhalb der Gravidität; die echte *Biermer*sche Anämie ist progredient, perniziös, wenn auch langdauernde Remissionen die Regel sind. Fe ist nutzlos,

---

[1]) *Wychel*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **47**. 1902.

[2]) *Meyer*, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1911. III. S. 107ff. Verlag J. F. Lehmann, München.

As in jeder Form als Pillen, Lösung oder intramuskulär das gegebene Mittel; ich gab in meinem Fall noch dazu anfangs die Mg = Na = und K Salze der Phosphorsäure ohne besonders günstigen Erfolg; jedenfalls muß man lange Zeit die entsprechende Behandlung fortsetzen. Da die Phosphate zusammen mit As. einen besonders mächtigen Reiz für das Knochenmark darstellen, so wird man sie gerade zur Hervorbringung der Blutzellproliferation bei einer Armut an zelligen Elementen geben. Demgegenüber treten die andern Mittel sehr in den Hintergrund: empfohlen wurde Tartarus stibiatus, Benzol mit Olivenöl und Cholestrin in Olivenöl oder Wasser mit Na Cl. Cholesterin soll die überschüssige Ölsäure und ihre Salze in Triolein überführen.

Beliebter sind wieder die physikalischen Heilmittel. Der oft günstige Einfluß des Hochgebirges bleibt der Gravida aus äußern Gründen meist vorenthalten, um so ausgiebiger wird von dem Allheilmittel der Bestrahlung Gebrauch gemacht. Vor diesem Segen bleibt die Frau in der Schwangerschaft bewahrt; gerade vor der Röntgendarreichung ist besonders zu warnen, weil bei zu großer Gabe der formative Reiz für das Knochenmark in Fortfall kommt und die Zellneubildung aufhört; eine zu geringe Gabe aber ist wirkungslos und scheint dem raschen Fortschreiten des Leidens nur Vorschub zu leisten. Aktinium und Thorium X sollen günstig wirken: wie sich hierzu die Gravidität stellt, ist unbekannt. Von dem letzten Mittel zur Erzwingung der Blutkrisen wird man erst recht in dieser Zeit keinen Gebrauch machen, denn mit der Fortnahme der Milz ist nie eine Heilung, höchstens eine Remission zu erzielen, da ihr Hormon das hämatopoetische System im Sinne einer Hemmung beeinflußt, so daß nach ihrer Wegnahme durch Überproduktion junge, unreife Blutzellen entstehen.

Aussichtsreicher und leichter anwendbar sind die Versuche der unmittelbaren Besserung durch Blutzufuhr Gesunder mittels Transfusion oder die leichter ausführbare Autotransfusion mit Eigenblut, die das mächtigste Anregungsmittel für die Blutneubildung und Reaktionsmittel für den Körper ist. Am einfachsten ist die Entnahme von Blut durch die Venenpunktion, worauf das Blut sofort wieder in die Glutealmuskulatur eingespritzt wird. Diese Art habe ich wiederholt in Anwendung gebracht, und zwar ohne jeden Einfluß bei der Schwangerschaft, mit nicht verkennbarer subjektiver Besserung und Erleichterung hinterher. Nicht so ganz erfolglos scheint die Organotherapie mit tierischem Knochenmark zu sein, welches in den langen Röhrenknochen und den platten Rippen und Brustbein der größeren Schlachttiere vorhanden ist; sie sind als Beilage zum Fleisch käuflich zu bekommen. Man kann es je nach dem Geschmack der Kranken roh, gekocht oder geröstet in Suppen, Klößen und auf gerösteten Weißbrotstücken geben; es scheint die Verabreichung in rohem Zustand entsprechend gewürzt

am meisten wirksam zu sein, und die Kunst der Küche zeigt sich am besten in der schmackhaften Darreichungsart. Solange noch eine bemerkenswerte Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes bestand, sah ich hiervon günstigen Einfluß auf das Blutbild und die subjektiven Beschwerden, auf letztere auch zur Zeit der Gravidität. Allein schließlich vermag auch die gut begründete Organotherapie den endgültigen, üblen Verlauf der Perniziosa nicht abzuwenden; ob uns die hormonale Behandlung weiterbringt, läßt sich erst sagen, wenn die innersekretorischen Störungen dieser Krankheit genauer erforscht sind.

Als erwiesen hat zu gelten die ungünstige, schnelle Entwicklung in der Schwangerschaft und das völlige Versagen aller therapeutischen Maßnahmen zu dieser Zeit durch eine beiden Zuständen ähnliche Schädlichkeit, die in gleicher Weise die Stätten der Blutzellen befällt. Daher treten fast alle Untersucher für die rücksichtslose Unterbrechung der Gravidität ein, sobald die Diagnose gesichert ist. Ohne Zweifel sind da viele Fälle der perniziosaähnlichen Graviditätstoxämie unterlaufen die in der älteren Literatur mit der genuinen perniziösen Anämie zusammengeworfen werden. Wohl dieser Umstand, die Möglichkeit der völligen Ausheilung dieser Toxämie hat zu der bedingungslosen Anerkennung der künstlichen Unterbrechung der Schwangerschaft bei feststehender Diagnose in jedem Alter der Schwangerschaft geführt. Bei der Seltenheit jedoch, mit der man der Konzeption bei der echten, autochthonen Perniziosa begegnet, muß hierauf jede Mitteilung genau Rücksicht nehmen. Von den beiden Schädlichkeiten, die in gleicher Richtung den Körper der an perniziöser Anämie erkrankten Frau schädigen, schaffen wir im günstigsten Falle die eine fort, gegen die andere sind wir zur Zeit noch völlig ohnmächtig, wenn wir nur den endgültigen Abschluß des Dramas vor Augen haben. Allerdings scheint der Fall nun so zu liegen, daß wir bei *rechtzeitiger* Entfernung der Gelegenheitsursache, also der Schwangerschaft, die durch sie hervorgerufenen und unterhaltenen Toxämie den Körper befähigen einen nachhaltigen, starken Widerstand der endogenen Schädlichkeit entgegenzusetzen, so daß der Verlauf nur langsam fortschreitet und von Remissionen unterbrochen wird. Dieses zu erreichen muß einstweilen noch das Ziel unserer Handlungen sein, und daher halte auch ich die Unterbrechung der Gravidität in jedem Fall der genuinen Perniziosa für durchaus gerechtfertigt in jedem Alter der Tragzeit. Das kindliche Leben ist minderwertig und für die menschliche Gesellschaft durchaus unerwünscht. Die Frucht bei mir wies bereits in ihrem Blutbild die kennzeichnenden Merkmale der krankhaften Blutzusammensetzung auf; daß in den noch fehlenden Wochen des intrauterinen Lebens oder im spätern Leben dieses Bild sich zur Norm umgewandelt hätte, dafür fehlt jegliche Annahme; es soll die *Biermer*sche Anämie zu jenen Krank-

heiten gehören, die durch das Keimplasma vererbt werden. Grund genug, bei der Abwägung das kindliche Leben zum Nutzen der Mutter sehr niedrig einzuschätzen. *Heim*[1]) hat daraus recht mit der Empfehlung des künstlichen Abortes in den ersten Monaten als Methode der Wahl nach vorheriger Transfusion. Es ist nach obiger Darstellung zwecklos mit internen Mitteln auf eine Besserung hinzuarbeiten oder das Eintreten einer Remission im Krankheitsverlauf abzuwarten; dem gemeinsamen Angriff beider Schädigungen erliegt der Körper. Keineswegs kann behauptet werden, daß nun immer ein Erfolg zu verzeichnen wäre; die Schwangerschaftsunterbrechung ist der einzige mögliche und letzte Versuch zur Entlastung des Körpers; er muß eben rechtzeitig vorgenommen werden. Dieser Begriff ist sehr dehnbar und verschieden für jeden Fall; verspätet ist es, wenn der durch die Unterbrechung erzwungenen Besserung sehr bald eine erneute Verschlimmerung folgt. Das gerade soll durch die Entleerung des Uterus vermieden werden; somit ist bei feststehender Diagnose ohne Rücksicht auf das zu erwartende Kind, das als minderwertig anzusehen ist, sofort die Entfernung der Gravidität mit einer ihrem Alter entsprechenden Methode vorzunehmen, als einziges Mittel zur Besserung des Zustandes der sonst in kurzer Zeit verlorenen Mutter. Das ist *rechtzeitige* Unterbrechung; wie sich dann der Erfolg gestaltet im einzeln, hängt ab von der Lage des Falles; ihm stehen wir ohnmächtig gegenüber, eine größere Zahl Einzelbeobachtungen kann uns auch hier weiterbringen.

Zusammenfassend ist diese Mitteilung eine der wenigen Fälle, wo im Verlauf einer perniziösen Anämie eine Schwangerschaft auftrat; hierdurch wurde die Krankheit so verschlechtert, daß im 8. Graviditätsmonat zur Entfernung der Frucht geschritten werden mußte, die tot ausgestoßen, selbst an dem Grundleiden ihrer Mutter erkrankt war. Nach ganz vorübergehender Besserung nahm die Erkrankung einen sehr schnellen Verlauf und endete ohne Eintreten einer weitern Remission in $^3/_4$ Jahren tötlich. Die Sektion stellte die für Perniziosa sprechenden Veränderungen fest unter Ausschluß irgendeines andern Befundes, der dieses Blutbild erklären konnte. Ich stelle für die Echtheit der zu veröffentlichenden Fälle dieser unglücklichen Schwangerschaftskomplikation folgende Forderungen auf: Die Diagnose auf *Biermer*sche Anämie muß einwandfrei feststehen durch den Verlauf und Blutbefund, dann muß nach vorher genau bekanntem Verlauf der Erkrankung hinsichtlich Fortschritte und Remissionen zu irgendeiner Zeit eine Gravidität sich einstellen, was meistens in der Besserung zu geschehen scheint, und zuletzt muß, da wir bislang eine Heilung nicht kennen, der Verlauf so perniziös sein, daß sie mit dem Tode endet und bei der Sektion die eigenartigen Veränderungen der Perniziosa sich finden mit

[1]) *Heim*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 21.

Ausschluß eines andern Leidens (Tumor), wodurch sich dieser Blutbefund erklären ließe; daher sind beweiskräftige Fälle erst nach der Nekropsie zu veröffentlichen; dieser vorher von anderer Seite hämatologisch untersuchte Fall wird diesen scharfen Forderungen gerecht, es handelt sich um eine autochthone perniziöse Anämie, da vorher keine Bluterkrankung vorlag. Die interne Behandlung, die sonst nicht so ganz aussichtslos in Hinblick auf einen zeitlichen Stillstand und weitgehende Besserung ist, versagt völlig zur Zeit der Schwangerschaft. Da die der *Biermer*schen Anämie zugrunde liegende endogene Störung, wahrscheinlich eine endokrine Störung, und die Graviditätstoxämie in gleicher Weise die Bildungsstätten der gefärbten Blutzellen zur höchsten Arbeitsleistung anspornen, so ist das schnelle Fortschreiten der Krankheit bei Schwangern verständlich.

Als Versuch zur Rettung des mütterlichen Lebens hilft allein die möglichst umgehend ausgeführte Entleerung des Uterus in jedem Alter der Schwangerschaft nach dem zu dieser Zeit schonendsten Vorgehen; besonders beängstigend und zum sofortigen Einschreiten Anlaß gebend ist eine schmutzig gelbgrünliche Hautfarbe mit Albuminurie als Ausdruck einer schweren Toxikose. Hervorragend schwer scheint der Verlauf bei mangelnden Blutkrisen und starkem Abfall der Erythrocyten zu sein und Megaloblastenbildung, aber auch in der Remission wird diese unterbrochen und das Leiden entwickelt sich in ungünstigem Sinn. Der Entschluß, zu jeder Zeit das Kind zu opfern, wird erleichtert durch die Tatsache, daß die Kinder als minderwertig anzusprechen sind. Soll doch das gehäufte Vorkommen der Perniziosa in einzelne Familien auf Veränderungen im Keimplasma beruhen!

Im mitgeteilten Falle hatte das Kind bereits intrauterin den für *Biermer*sche Anämie charakteristischen Blutbefund. Die Schwangerschaftsunterbrechung ist zwar kein Allheilmittel, sondern nur das einzige uns bislang zur Verfügung stehende zum Versuch einer Wendung. Daher muß sie rechtzeitig unternommen werden, sobald die Diagnose gesichert ist. Nach der Entleerung des Uterus, die ohne irgendwelche Besonderheiten vor sich zu gehen scheint, sah ich die beste, wenn auch vorübergehende Wirkung von der Injektion mit Eigenblut in die Muskulatur und der lange Zeit hindurch vorgenommenen Einverleibung von frischem Knochenmark.

Gegenüber diesem therapeutischen Nihilismus besteht für die Zukunft unsere einzige Hoffnung, daß wir in der Erkenntnis der endogenen Ursachen für die Perniziosa weiterkommen und so das kausale Heilmittel finden lernen; bis dahin bleibt die sofortige Unterbrechung der Schwangerschaft das einzige Hilfsmittel für dieses verhängnisvolle Zusammentreffen; den Ausgang vorherzusagen liegt außer unserer Macht.

---

## Literatur.

[1]) *Beckmann,* Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **56**, Heft 3/4. 1921. — [2]) *Beyer-Gurwitsch,* Inaug.-Diss. Zürich 1912. — [3]) *Denecke-Ruberg,* Berlin. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19. — [4]) *Döderlein,* Handbuch der Geburtshilfe. München: Verlag J. F. Bergmann 1924. — [5]) *Doi,* Arch. f. Gynäkol. **98**. 136. — [6]) *Eason,* Edinburgh med. journ. **25**, Nr. 6. 1920. — [7]) *Eisenhart,* Die Wechselbeziehungen zwischen inneren und gynäkologischen Erkrankungen. Stuttgart: Verlag F. Enke. — [8]) *Esch,* Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **79**, 1. 1917. — [9]) *Esch,* Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 10. — [10]) *Faust-Tallquist,* Münch. med. Wochenschr. Nr. 50. 1909. — [11]) *Fellner,* Die Beziehungen innerer Krankheiten zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Leipzig: Verlag Deuticke 1903. — [12]) *Hirsch,* Arch. f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie **98**, Heft 1/2. — [13]) *Kraus-Brugsch,* Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 8. Berlin: Verlag Julius Springer 1920. — [14]) *Lahm,* Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Nr. VII, S. 25. München: Verlag J. F. Lehmann 1923. — [15]) *Meyerstein,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 69. — [16]) *Nägeli,* Jahreskurse für ärztl. Fortbildung. 1921, Heft III, S. 32ff, 1924, Heft III, S. 14ff. München: Verlag J. F. Lehmann. — [17]) *Schittenhelm,* Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Verlag Julius Springer 1925. — [18]) *van Thiem,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, Heft 3/4. — [19]) *Wolff,* Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 643. — [20]) *Zadeck,* Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42.

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *O. Minkowski*.)

# Zur Klinik der essentiellen Thrombopenie.

Von

Priv.-Doz. Dr. **R. Stern** und Dr. **E. Hartmann.**

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 29. Juni 1926.)*

Wir möchten im folgenden einen Fall von essentieller Thrombopenie beschreiben, der in klinischer Hinsicht einige bemerkenswerte Eigentümlichkeiten aufwies und der histologisch genau untersucht werden konnte. Wir geben einleitend einen ganz kurzen Auszug aus der Krankengeschichte.

Die 12jährige Schülerin *Martha K.* bietet hinsichtlich der Familien- und Kindheitsanamnese keinen typischen Befund. Der Vater gibt zwar an, bei Verletzungen aller Art immer sehr stark zu bluten, weigert sich aber, eine Blutuntersuchung bei sich selbst vornehmen zu lassen. Das Kind selbst war immer zart und schwächlich; von besonderen Kinderkrankheiten ist den Eltern nichts bekannt. Dagegen ist den Eltern aufgefallen, daß das Mädchen häufig an Nasenbluten litt und bei kleinsten Verletzungen „blaue Flecke" in großem Umfange bekam. Anfang Dezember 1925 ($2^1/_2$ Monate vor der Aufnahme) rannte die Pat. mit einer Mitschülerin beim Spielen mit dem Kopfe zusammen. Die Gegend um das linke Auge schwoll an und färbte sich bläulich; das Kind fühlte sich aber in den nächsten Wochen durchaus wohl dabei. Seit dem 27. I. 1926 starke Kopfschmerzen und zunehmende Mattigkeit. Im weiteren Verlaufe stellte der zu Rate gezogene Arzt Nackensteifigkeit fest und überwies das Kind am 26. II. 1926 wegen Verdachts auf Meningitis der Klinik.

*Aufnahmebefund*: Bei dem 24 kg wiegenden Mädchen fällt vor allem die enorme Blässe des Gesichtes und die sehr schlechte Durchblutung der Schleimhäute auf.

Die Nasenschleimhaut weist Spuren abgelaufener Blutungen auf.

Brust- und Bauchorgane ohne krankhaften Befund. Milz nicht palpabel.

Am linken Schienbein eine große, unregelmäßig begrenzte, blaugrün verfärbte Stelle, offenbar ein altes Blutextravasat.

Meningitische Symptome waren bei der Aufnahme nicht nachweisbar: Kernigsches Phänomen negativ, keine Nackensteifigkeit. *Augenhintergrund* völlig normal.

Die Blutuntersuchung ergibt: Hämoglobin 55%, Erythrocyten 3,07 Millionen, Leukocyten 8500, hiervon

46% Neutrophile,
45% Lymphocyten,
2% Große Mononucleäre,
6% Eosinophile,
1% Basophile.
Thrombocyten 10 000!

Retraktion des Gerinnsels stark verzögert.

Die Gerinnungszeit beträgt 8 Minuten, die Blutungszeit jedoch weit über 30 Minuten. Nach dieser Zeit wurde der Versuch abgebrochen. Bei Anlegen der Stauungsbinde keine Sugillationen; bei Beklopfen des Sternums entstehen keine Hämatome.

Körpertemperatur 37,5 axillar.

Urin frei von Eiweiß Urobilin und Urobilinogen.

Nach dem Untersuchungsbefunde war an der Diagnose essentielle Thrombopenie nicht zu zweifeln. Die bestehende Anämie mußte als sekundäre aufgefaßt werden.

Therapeutisch wurde die Milzexstirpation ins Auge gefaßt; vorher sollte jedoch versucht werden, die außerordentliche Schwäche der Pat. günstig zu beeinflussen.

*Verlauf.* Am 27. II. leichtes Nasenbluten, das aber sehr bald zum Stehen kommt. Im übrigen in den nächsten Tagen Wohlbefinden und Beginn einer gewissen Kräftigung.

Am 3. III. früh Nasenbluten, das auch bald wieder zum Stehen kommt. Um 11 Uhr vormittags plötzlich sehr profuses Nasenbluten. Pat. verfällt sehr rasch, wird apathisch und somnolent. Deutliche Zeichen von Meningismus. Tamponade der Nase, außerdem Clauden intramuskulär, wegen des sehr schlechten Pulses Liquitalis, Coffein und Adrenalin intramuskulär. Die 3 Uhr 20 Min. mittags vorgenommene Blutuntersuchung ergibt nur noch 20% Hämoglobin, 1,43 Millionen Erythrocyten, 34 000 Leukocyten, 3100 Thrombocyten! Die erneut vorgenommene Untersuchung des Augenhintergrundes ergibt jetzt beiderseits diffuse Retinablutungen.

Da der Zustand der Pat. trotz wiederholter intramuskulärer Injektion von Clauden und 10 ccm humanen Blutes von Stunde zu Stunde bedrohlicher erscheint, wird eine Bluttransfusion beschlossen, obwohl die Herztätigkeit sich inzwischen noch außerordentlich verschlechtert hat. Als biologische Vorprobe erhält Pat. zunächst 10 ccm Citratblut von einem mit Hämotest als geeignet ermittelten Spender. Ehe jedoch die eigentliche Transfusion beginnt, kommt die Pat. unter den Zeichen äußerster Herzschwäche ad exitum.

Die im pathologischen Univ.-Institut von Herrn Priv. Doz. Dr. *Roesner* vorgenommene Obduktion führte zu folgender pathologisch-anatomischer Diagnose: Morbus maculosus Werlhofii. Hautblutungen. Subepikardiale, subendokardiale und subpleurale Blutungen. Schleimhautblutungen des Zungengrundes, der Tonsillen und des Magens. Beiderseits ausgedehnte Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Bevor wir auf den histologischen Befund eingehen, möchten wir kurz hervorheben, was uns an dem klinischen Verlaufe des Falles

besonders bemerkenswert erscheint. Wir haben schon hervorgehoben, daß an der Diagnose essentielle Thrombopenie nicht wohl zu zweifeln war. Wir möchten noch ausdrücklich hervorheben, daß besonders auch die im Verlaufe der schweren Anämie auftretende Hyperleukocytose im Sinne von *Frank*[1]) ein deutliches Zeichen dafür ist, daß es sich nicht um eine Panmyelophthise handelte, sondern um eine an sich benigne Thrombopenie, bei der die Anämie als Folge der starken Blutungen aufgefaßt werden muß. Wenn trotzdem — im Gegensatze zu der überwiegenden Mehrzahl der von *Frank* beschriebenen Fälle — bereits der allererste Plättchensturz (es muß wenigstens angenommen werden, daß ein auch nur annähernd gleich schweres Krankheitsbild den Eltern nicht entgangen wäre) zum Tode der Pat. führte, so wird man die Ursache hierfür nicht in der Natur des Grundleidens, sondern in der unglücklichen Lokalisation der Blutung, nämlich in der hämorrhagischen Meningitis, suchen müssen. Nun sind nach *Frank* Meningealblutungen bei der essentiellen Thrombopenie so außerordentlich selten, daß der hier beschriebene Fall schon deswegen Beachtung verdienen würde. Wir möchten es doch für möglich halten, daß das im Dezember erlittene Schädeltrauma einen Locus minoris restisentiae geschaffen und so die Vorbedingung für die tödliche Meningealblutung bei eintretendem Plättchensturz abgegeben hat.

Schließlich möchten wir noch darauf hinweisen, daß die Änderung des ophthalmoskopischen Befundes zwischen dem 27. II. und 3. III. von großem Interesse ist. Auch Retinablutungen gehören ja nach *Frank* im allgemeinen nicht zum klinischen Bilde der benignen Thrombopenie. Daß sie im vorliegenden Falle wie in dem Falle Nr. 6 von *Frank* (l. c.) kurz ante exitum vorhanden waren, kann nur als Folge der hochgradigen Anämie angesehen werden, und es ist vielleicht für die Kasuistik wertvoll, daß wenige Tage vorher der Augenhintergrund völlig normal war, obwohl die Thrombopenie auch zu diesem Zeitpunkte bereits ganz außerordentlich ausgeprägt war.

Da bisher nur ganz wenig Fälle von essentieller Thrombopenie auf histologische Veränderungen des Knochenmarks ausführlich untersucht worden sind, erscheint es uns wichtig, auch unsere histologischen Befunde in extenso wiederzugeben.

Einer histologischen Untersuchung wurden die Leber, die Milz und das Knochenmark unterzogen. Da die Erfahrung uns gelehrt hat, daß die Granulation der Blutzellen nach dem Tode infolge autolytischer Vorgänge verschwindet, haben wir eine *Seyfarth*sche[2]) Sternumpunktion sofort post exitum vorgenommen. Nach den Untersuchungen von *Frank, Seeliger*[3]) usw. wiesen bei Thrombopenie die Megakaryocyten gewisse Veränderungen auf. Diese Veränderungen, die von einem von uns [*Hartmann*[4])] unterdessen auch an andern Fällen beobachtet

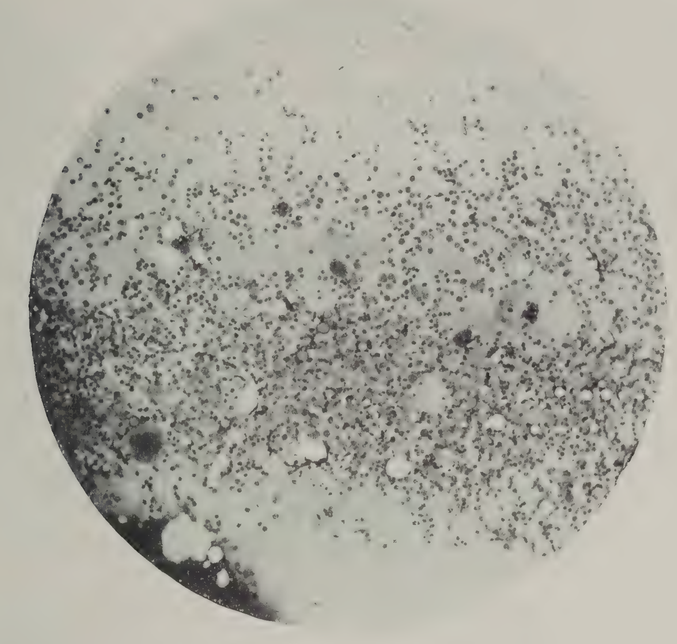


Abb. 1. Dünner Knochenmarksausstrich. Auffallender Reichtum an Megakaryocyten.

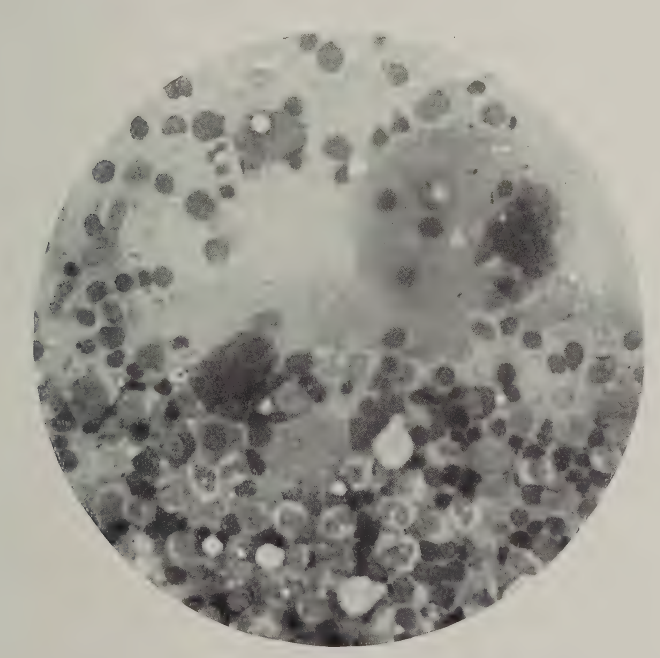


Abb. 2. Zwei Megakaryocyten aus Abb. 1 bei stärkerer Vergrößerung. Fehlen der Granulation in dem unteren, sehr spärliche Granulation in dem rechts oben liegenden Megakaryocyten.

worden sind, können nur an lebensfrischem Knochenmark studiert werden.

Im mit Giemsa gefärbten Präparat zeigt das durch Punktion gewonnene Knochenmark folgendes Bild: Die Zellen der Myelocytenreihe (Myeloblasten, Myelocyten, neutrophile Leukocyten, eosinophile Myelocyten und Leukocyten) sind in allen Entwicklungsstadien vorhanden, ebenso läßt sich die Erythrogonie in allen Stadien in normalem Zahlenverhältnis feststellen. Es fallen besonders die sehr zahlreichen Megakaryocyten auf, die abweichend von der Norm morphologische Unterschiede untereinander aufweisen. Der größte Teil dieser Megakaryocyten zeigt ein hyalines feinfaseriges Protoplasma und ein völliges Fehlen der Azurgranulation. Nur in manchen Zellen ist eine geringfügige, aber vereinzelt auch normale Granulation zu sehen (s. Abb. 1 und 2: Mikrophotogramme von Knochenmarksausstrichen, die durch Sternumpunktion gewonnen wurden).

Das zahlenmäßige Verhalten der verschiedenen Zellgattungen wird in der untenstehenden Tabelle wiedergegeben.

| | |
|---|---|
| normal granulierte Megakaryocyten | 14% |
| mäßig granulierte Megakaryocyten | 34% |
| ungranulierte Megakaryocyten | 52% |

Die normal granulierten Megakaryocyten zeigen nicht die typische *Ogata*sche Felderung, nur in wenigen Zellen ist eine Anhäufung von Granulis an einer oder mehreren Stellen festzustellen. Es ist nur ganz vereinzelt eine Pseudopodienbildung nachzuweisen. Stellenweise fallen Megakaryocyten mit rundem Kern und ungranuliertem basophilen Protoplasma auf. Zellen, die mit denen des *Naegel*schen Megakaryoblasten als identisch anzusehen sind. Die übergroße Mehrzahl der Knochenmarksriesenzellen weist jedoch bizarr gelappte Kerne auf.

Die *Milz* zeigt eine auffallend starke Follikelzeichnung; das Präparat weist eine mäßige Blutfüllung auf. In der Pulpa ist mikrochemisch sehr wenig Eisen nachzuweisen. Die Zellen der Reticuloendothelien befinden sich in einem mäßigen Reizzustand und sind vergrößert. Die Zahl der Blutplättchen in dem Milzsinus ist normal, sie sind teilweise von den endothelialen Makrophagen phagocytiert. Sinusendothelien sind normal.

In der Leber sind keine pathologischen Veränderungen festzustellen.

Die pathologischen Veränderungen bei essentieller Thrombopenie, wie sie auch in unserem Falle angetroffen wurden, können folgendermaßen präzisiert werden: Degenerative Veränderung der Megakaryocyten im Sinne eines toxischen Granulationsschwundes, das Fehlen von Pseudopodienbildung, das Verschwinden der *Ogata*schen Felderungen,

hyaline und feinfaserige Veränderung des Protoplasmas, absolute Vermehrung der Megakaryocyten und Auftreten von Jugendformen (Megakaryoblasten).

Nach der Annahme von *Frank* entsteht die Thrombopenie durch die Einwirkung einer spezifischen Noxe auf das Knochenmark, die dort einen Schwund der Granulation, der Megakaryocyten und nachher eine Verminderung der Plättchen im Blute verursacht. So lassen sich die oben beschriebenen morphologischen Eigentümlichkeiten auf Grund der *Wright*schen Theorie der Plättchengenese, welcher sich bereits die meisten Autoren angeschlossen haben, unschwer erklären.

Die histologischen Merkmale gestatten uns die Trennung der essentiellen Thrombopenie von der malignen Form dieser Erkrankung, bei der die Zahl der Megakaryocyten stark vermindert, das morphologische Verhalten der einzelnen Megakaryocyten jedoch völlig normal ist. Somit kann in unserem Falle auf Grund der oben erwähnten Eigentümlichkeiten die klinisch gestellte Diagnose auf essentielle Thrombopenie als pathologisch-anatomisch gesichert angesehen werden.

---

## Literatur.

[1]) *Frank*, Die hämorrhagischen Diathesen in *Schittenhelms* Enzyklopädie der Medizin 1925. — [2]) *Seyfarth*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — [3]) *Seeliger*, Klin. Wochenschr. 1924. — [4]) *Hartmann*, erscheint demnächst in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Phys.

(Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Allerheiligen, Breslau. — Primärarzt: Prof. Dr. *Ercklentz.*)

# Über pathologische Kolloidstabilität, die Rechtsverschiebung des Bluteiweißbildes und ähnliches.

Von
**Dr. Walther Steinbrinck,** Oberarzt.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Juli 1926.*)

Nachdem ich mich in einer früheren Mitteilung mit den Veränderungen der Plasmakolloide vorzugsweise im Sinne einer Labilisierung — der Linksverschiebung des Bluteiweißbildes — beschäftigt hatte, möchte ich im folgenden eingehen auf die bisher weniger beachtete, pathologische Stabilität der Kolloide.

Die heute schon sehr zahlreichen Methoden zur Prüfung der Kolloidlabilität verdanken bekanntlich erneute Anregung der von *Fahräus* wieder dem Interesse zugängig gemachten, sogenannten Blutkörperchensenkungsprobe (S.R.). Die theoretischen Grundlagen der beschleunigten S.R. beruhen immer noch auf der Annahme von Entladungsvorgängen, die im *allgemeinen* durch eine Vermehrung des Fibrinogens und Pseudoglobulins im Blutplasma gegenüber der Albuminfraktion, im *besonderen* aber wohl auch durch anders bedingte Änderungen des elektrischen Milieus hervorgerufen werden (Röntgenbestrahlung, Ionenverschiebungen usw.). — Ganz abgesehen von anderen wichtigen Faktoren wie Menge und Art der R. Hgb.-Gehalt, Viskosität, nach neueren Untersuchungen auch des Cholesteringehaltes. — Der Vorgang ist dadurch so kompliziert, daß man mit Sicherheit aus dem Ausfall der S.R. keine Folgerungen auf die quantitativen Verhältnisse der Eiweißkörper machen kann; — ähnliches gilt letzten Endes auch für die Unzahl der Flockungs- und Fällungsreaktionen im Plasma und Serum, — immerhin dient die S.R. uns auch jetzt noch als einfach auszuführende Methode zu informierenden Vorprüfungen, an die wir dann die Bestimmung der einzelnen Eiweißkörper anschließen.

Wenn auch den von uns benutzten Methoden: Fibrinogen nach der 2. Methode von *Leendertz* und *Gromelski*, Globulin-, Albumin- und Gesamtproteingehalt nach den von *Robertson* ausgearbeiteten Grundsätzen neuerdings Mangel an Exaktheit vorgeworfen wird, so sind sie doch immer noch geeignet, uns stets reproduzierbare Vergleichswerte zu geben.

Historisch interessant ist, daß nicht nur, wie wohl bekannt, das Phänomen der beschleunigten Senkung, sondern auch eine exakte Bestimmung der einzelnen Eiweißfraktionen bei den einzelnen Krankheiten schon vor fast 100 Jahren bekannt und in Gebrauch war. Bei *Wunderlich* (1852) finden wir neben den Veränderungen durch Entzündung usw. mit Beschleunigung der S.R. und Vermehrung des Fibrinogens auch schon die ersten Angaben über ihre Verzögerung, bzw. Verminderung ,,und zwar außer bei Typhus, bei den akuten, verbreiteten Exanthemen (also wohl auch bei toxischen, anaphylaktoiden. Verf.) und wahrscheinlich bei sogenannten bösartigen, fieberhaften Erkrankungen, ferner Hirnkongestionen, Hirnhämorrhagien, bei Neuralgien und schließlich beim Ikterus“. Das entspricht durchaus unseren neuesten Ergebnissen. Wir finden nämlich eine mehr oder weniger verzögerte S.R. — bedingt durch eine über das normale Ausmaß hinausgehende Dispergierung und Stabilisierung (Rechtsverschiebungen des Bluteiweißbildes) — in typischer Weise in allen jenen Krankheitszuständen, die durch eine im Vordergrund stehende Beteiligung des Leberparenchyms (als Hauptort der Fibrinogenbildung) ihr Gepräge erhalten, dann aber auch und zwar nur zum Teil aus gleichem Grunde unter Bedingungen, die verwandtschaftliche Beziehungen zum anaphylaktischen Schock aufweisen, bei schwersten, chronischen Bleivergiftungen (Schnitter und Paris), bei gewissen Formen der Encephalitis epidemica (*Lorenz* und *Berger*), schließlich bei gewissen Störungen innersekretorischer Organe und vielleicht damit im Zusammenhang bei frischen, akuten, schizophrenen Schüben, sowie im Verlauf der Epilepsie (*Georgi*) und bei Rachitis *(Stern)*.

*Lebererkrankungen*[1]).

In Fortsetzung der früheren Untersuchungen ließ ich nun die Verhältnisse bei Lebererkrankungen der verschiedensten Art nachprüfen. Die ersten Ergebnisse über 50 Fälle sind niedergelegt in der Doktordissertation von *E. Herrmann*, Breslau 1924; inzwischen hat sich die Zahl auf fast das 3fache vermehrt. Im Vordergrund des Interesses steht hier das Verhalten des Fibrinogens. (Inwieweit Veränderungen des Cholesterinspiegels oder aber Veränderungen des Verhältnisses von Cholestrin zu Cholesterinestern (*Tannhauser* und Mitarbeiter) eine Rolle spielen, läßt sich noch nicht entscheiden).

Es ist schon eine ziemlich alte Theorie, daß das Fibrinogen in der Leber entsteht (*Doyen*, *Nolf*, ähnlich *Whipple*. *Wohlgemuth*, *Denecke*, *Lichtwitz*, *Kisch*, *Full*, *Isaac-Krieger* und *Anna Hiege*, *Opitz* u. a.). Wenn diesen Anschauungen auch entgegengehalten wird (*Müller*, *Morawitz*, *Pfeiffer*, *Rehn* u. a.), daß das Knochenmark als Bildungsstätte

[1]) Nebst Bemerkungen zur Pathologie der Lebererkrankungen.

zu betrachten sei, und das Verschwinden des Fibrinogens aus dem Blut bei Leberparenchymschädigungen auf Fibrinolyse beruhe, so kommen doch die Untersuchungen zahlreicher, neuerer Autoren und auch unsere früheren und jetzigen zu dem Ergebnis, daß ein gewisser Parallelismus zwischen Fibrinogengehalt und Schädigung der Leber besteht. Einige Autoren gehen noch weiter und glauben, daß die gefundene Fibrinogenmenge ein Maß für die Leberfunktion ergibt (*Fester*, *Whipple*, *Grann*, *Mac Lester*, *Full*, *Wildegans* u. a.). *Levi*-Grailsheim geht dabei noch einen anderen Weg, indem er annimmt, daß bei der Umwandlung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff in der Reticulumzelle zunächst aus dem Hämoglobin Bilirubinglobin gebildet würde, und erst die Leberzelle dieses in Bilirubin und ein Profibrinogen spalte und aus dem letzteren schließlich Fibrinogen bilde. — Daher der färberische Unterschied des hepatischen vom extrahepatischen Serumbilirubin bei der *Ehrlich-Pröscher*schen Reaktion und die Harnunfähigkeit des ungespaltenen, extrahepatischen Bilirubinglobins. — Eine Verminderung des Fibrinogens wäre demnach hier ein Ausdruck für eine Schädigung der Leberparenchymzelle, die einhergehen soll mit einer Störung im Blutfarbstoffumbau.

(Auch *Eppinger* schildert Fälle von akuter Leberatrophie mit Ungerinnbarkeit des Blutes, *Opitz* berichtet über Afibrinogenämie bei schwerer Leberzerstörung, ähnlich ein Teil der schon genannten Autoren.)

Anderseits muß jedoch betont werden, daß es seltene Fälle (bei Kindern) von völligem Fibrinogenmangel gibt, bei denen eine Erkrankung oder Schädigung der Leber nicht gefunden werden konnte. (*Rabe* und *Salomon*, *Opitz* und *Magda Frey*). Hier boten die Kinder das klinische Bild einer Hämophilie bzw. Pseudohämophilie. Der Faserstoffmangel muß wohl als konstitutionell angesehen werden.

Schließlich ist nicht außer acht zu lassen, daß Mischbilder vorkommen, in denen ein Reiz zu vermehrter Fibrinogenbildung aus einem Entzündungsherd oder ähnl. auch eine geschädigte Leber zu verstärkter, über den adäquaten Fibrinogenspiegel hinausgehenden Fibrinogenbildung führen kann (Pilzvergiftung usw.; davon später).

Was nun die anderen Eiweißkörper betrifft, so haben sich damit beschäftigt besonders *Rusznyak* und seine Mitarbeiter sowie *Fillinski*. Letzterer hat mit steigendem Grad der Leberschädigung auch eine steigende Menge Globulin gefunden. Eine Bestimmung des Fibrinogens fand nicht statt. Der erstere dagegen fand in Fällen von ,,katarrhalischem Ikterus" verminderten Fibrinogengehalt, normale Globulinwerte. Unter den Ikterusfällen mit normalem Fibrinogengehalt gehörten zur Gruppe derer ohne Globulinvermehrung ausnahmslos mechanisch bedingte Formen, dagegen zur Gruppe mit Globulinvermehrung ,,Salvarsanikterus und *Hanot*sche Cirrhose" also wohl Parenchymschädigungen. In unseren

eigenen Untersuchungen fanden wir bei z. T. stark erniedrigten Fibrinogenwerten meist an der oberen Grenze der Norm liegende, seltener normale oder stark vermehrte Globulinwerte, so daß wir aus ihrer Zusammensetzung nichts Definitives schließen möchten.

Nach dem oben Gesagten ist also in den Fällen von Ikterus mit Leberparenchymschädigung (Ikterus per destruktionem, vom Ikterus simplex bis zur akuten Atrophie — oder wie ich es nach *Géronne* lieber nennen möchte „Hepatose" —) eine Verminderung des Fibrinogens und eine Stabilisierung (Rechtsverschiebung) der Plasmakolloide zu erwarten (Fall 1—6); wohingegen bei den Fällen, die mit entzündlichen Vorgängen in den Gallenwegen und der Gallenblase (akut oder chronisch, mit und ohne Steinbildung) bei Ca. mit Gallenstauung, Lues u. ä. labilisierenden Vorgängen als *Hauptursache* des Ikterus ohne erhebliche Parenchymschädigung eine entsprechende Vermehrung des Fibrinogens zu erwarten wäre. Schließlich bei Zusammentreffen von Hepatose und labilisierenden Vorgängen in der Leber — mit anderen Worten eine entzündliche Erkrankung mit „hepatotischem" Einschlag — (Fall 8, 11 und 12) oder labilisierenden Vorgängen in anderen Organen (Fall 9, 10, 13, 14) finden wir ein Treffen der Labilitäts- und Fibrinogenwerte auf einer mittleren Linie.

Als Beispiel führe ich die früher erwähnte Beobachtung an, wo im Verlaufe eines Scharlachs eine kurzdauernde Leberparenchymschädigung auftrat, die sich in einem scharfen, nach unten gerichteten Knick in der sonst typisch verlaufenden Scharlachkurve ausprägte (Kurve).

Hier kommen weiter in Betracht, biliöse Pneumonie, schwerste Carcinose der Leber, chronische Gallenwegsentzündungen, die nach den Beobachtungen von *Tietze* und *Winkler* häufig mit sekundären Parenchymveränderungen einhergehen, und schließlich das Schlußbild einer chronischen Cholämie und der biliären Cirrhose (*Wildegans*), gewisse Formen der Lebersyphilis, sowie toxische Leberschädigungen mit gleichzeitiger, toxischer Nephrose, z. B. bei Phosphor- und Knollenblätterschwammvergiftungen; (Die Nephrose führt zu den höchsten Steigerungen des Fibrinogengehalts) u. a. Die reine Lebercirrhose weist wohl infolge des langsamen Verlaufs fast bis zum Ende eine ausreichend kompensierte Parenchymfunktion auf, daß im allgemeinen eine erhebliche Veränderung nicht zu erwarten ist, außer beim Tode im Leberkoma (Fall 7).

Unsere Beobachtungen haben alle diese Annahmen bestätigt, daß wir neben dem funktionellen auch ein gewisses differentiell diagnostisches Hilfsmittel hierin sehen können, das uns in unklaren Fällen willkommen ist. Nachdem zuerst *Abderhalden* auf die verzögerte S.R. aufmerksam gemacht hatte, sind in ähnlicher Weise *Adler*, *Rusznyak*, *I. Barat* und *L. Kürthy* vorgegangen und unter Berücksichtigung der S.R. allein

*Holzweisig* u. a. *Klopstock* (nur bei Lues) und *Adler*. Dieser prüfte die S.R. nicht nur im nüchternen Zustand, sondern auch nach Milchzufuhr und glaubte u. a. mit Hilfe dieser Methode 3 Gruppen von Ikterus-

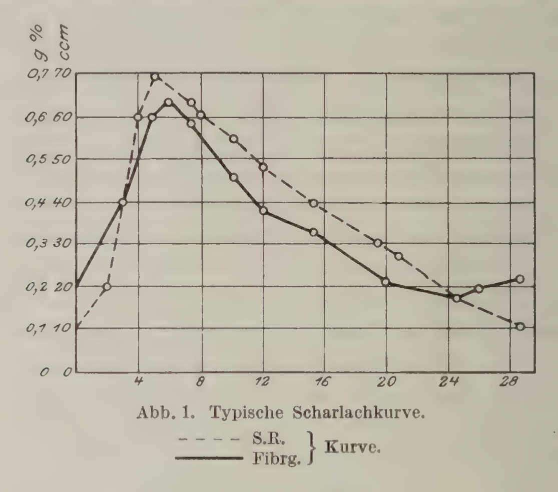



Abb. 1. Typische Scharlachkurve.
- - - - S.R. } Kurve.
——— Fibrg. }

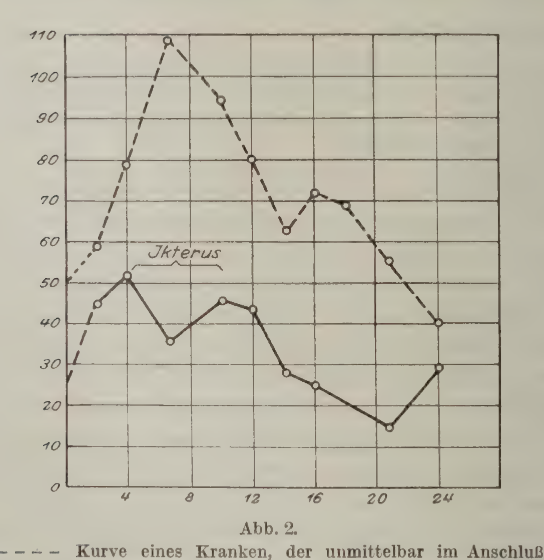



Abb. 2.
- - - - Kurve eines Kranken, der unmittelbar im Anschluß an eine kruppöse Pneumonie an Scharlach erkrankte.
——— Scharlachkurve mit vorübergehender Leberschädigung.

formen abgrenzen zu können: 1. die degenerative, parenchymatöse mit erst verlangsamter, nach Milch steigender S.R., 2. die entzündlichen Leberleiden, deren zuerst beschleunigte S.R. nach Milch abnimmt, 3. die mechanisch bedingten Ikterusformen.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. die Anschauung, daß die Leber als Bildungsstätte des Fibrinogens anzusehen ist, wird in hohem Maße bestärkt;

2. bei Patienten mit Ikterus als führendem Symptom hat die Bestimmung des Fibrinogengehalts und der damit meist parallel verlaufenden S.R. differential-diagnostische Bedeutung.;

3. jede erhebliche Verminderung des Fibrinogens (und der S.R.) ist bei solchen Patienten der Ausdruck für eine Schädigung des Leberparenchyms;

4. die Schwere der Parenchymschädigung und die Fibrinogenverminderung (S.R.) sind in der Regel direkt proportional;

5. bei Ausschließung von labilisierenden Erkrankungen in anderen Organen deutet eine starke Fibrinogenvermehrung auf Vorhandensein einer allgemeinen (Lues u. a.) oder lokalen (Gallenwegs-)Infektion hin und auf Nichtvorhandensein einer erheblichen Parenchymbeteiligung.

6. bei Zusammentreffen von Parenchymschädigungen mit labilisierenden Erkrankungen der Leber oder anderer Organe treffen sich die Veränderungen auf mittlerer Linie.

## Erläuterungen *(z. Kurve)*.

Was den sogenannten „katarrhalischen Ikterus" betrifft, so ist darüber zu sagen, daß unter diesem Namen eine große Zahl verschiedener Krankheitsbilder zusammengefaßt sind. Die pathogenetische Grundlage bei einem großen Teil dürfte eine diffuse Parenchymschädigung sein, wie *Eppinger* nachweisen konnte (Icterus per destruktionem). Je nach der Schwere der Läsion und der vorhandenen Prädisposition kann sie teils rasch, teils erst nach Monaten ausheilen oder aber unter dem Bilde der akuten oder subakuten Leberatrophie letal enden. Doch kommt es auch vor, daß ein in subchronisch verlaufende Atrophie übergegangener „Icterus catarrhalis" noch zur restlosen Ausheilung kommt oder aber als Endstadium eine cirrhoseartige Erkrankung resultieren kann. Somit sind diese leichten Gelbsuchtsfälle und die meist tödliche Leberatrophie nur Anfangs- und Endglieder derselben Erkrankungsreihe, die im übrigen ätiologisch verschiedenst bedingt sein kann. Diese alle möchte ich mit *Géronne* unter dem Namen „Hepatose" zusammenfassen. Diesen Namen auf die nichtikterischen, toxischen Leberschwellungen zu beschränken, scheint mir nicht angebracht, können diese Zustände doch jederzeit im weiteren Verlauf aus dem latenten zu dem manifesten Ikterus führen (Lues, Pilzvergiftung usw.).

Was nun die Frage des Ikterus mit und ohne Parenchymschädigung bei behandelter oder unbehandelter Lues betrifft, so stehen wir von jeher mit *Umber* und vielen anderen auf dem Standpunkt, daß in der Mehrzahl der Fälle, die Syphilis als alleinige Ursache der Lebererkrankungen zu betrachten und dementsprechend zu behandeln ist (vgl. *Walter B. Meyer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 49/50). Auch hier pflegen wir das Salvarsan mit Traubenzuckerinjektionen zu kombinieren bzw. von vornherein in Traubenzucker zu lösen.

In allen Fällen von Hepatose läßt sich mit den üblichen Funktionsproben die Parenchymschädigung klinisch erweisen. Da die Leber im Mittelpunkt des intermediären Stoffwechsels steht, und als bestbekannte und wohl wichtigste Partialfunktion die Verwertung der Kohlenhydrate zu betrachten ist, hat sich uns neben

*Tab*

| Nr. | Name | Alter | Diagnose | Hgb. | R. | L. | Linksverschiebung | Urinbefund: Bi. | Urob. | Ubg. | Millon. | Gallsäu |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Mende, Ernst | 22 | Akute Leberatrophie | 75 | 5,9 | 6,900 | gering | ++ | 0 | 0 | 0 | + |
| 2 | Brix, Anna | 52 | Subakute Leberatrophie mit Ascites | 56 | 3,6 | 1500 | deutlich | 0 | + | + | 0 | + |
| 3 | Schlatzke, Anna | 39 | Ikterus catarrh. Hepatose | — | — | — | keine | ++ | + | 0 | 0 | + |
| 4 | Nitschke, Georg | 41 | Subakute Leberatrophie | 85 | 3,9 ? | 7100 | 0 Lymphocytose 50 % | ++ | + | + | + | + |
| | | | Der Blutzucker bleibt fast dauernd 0,08, Traubenzucker-Behandlung, Rü | | | | | | | | | |
| 5 | Reinert, Franziska | 24 | Ikterus catarrh. Hepatose | 75 | 5,1 | 8,000 | — | + | + | 0 | 0 | + |
| | | | | — | — | — | — | 0 | + | + | + | — |
| 6 | Proske, Berta | 32 | Ikterus catarrh. Hepatose | 70 | 4,0 | 6,800 | 0 | ++ | + | ++ | 0 | + |
| | | | | Nach 8 Tagen Blutzucker 0,089, nach 12 Tagen 0,0 | | | | | | | | |
| 7 | Schmidt, Josef | 64 | Traumatische Lebercirrhose (sub finem) | 68 | 3,25 | 9,500 | keine | ++ | + | + | 0 | — |
| 8 | Schminkalle, Bertha | 47 | Langdauernder Choledochusverschluß mit II. Leberschädigung und Pfortaderstauung | 80 | — | 3200 | keine | ++ | + | 0 | 0 | — |
| 9 | Würfel, Paul | 4 | Ikterus catarrh. Hepatose bei Bronchitis | 60 | — | 13200 | keine | 0 | + | 0 | — | + |
| 10 | Stock, Auguste | 35 | Leber-Lues | 80 | 4,8 | 7900 | keine | ++ | ± | 0 | — | + |
| 11 | Wyremba, Gustav | 22 | Leber-Lues II mit Paremchymschädigung | 68 | 4,9 | 8,400 | keine | + | + | + | 0 | + |
| 12 | Schlampitz, Max | 36 | Leber-Lues | 70 | ? | 5,900 | 0 | 0 | + | + | 0 | + |
| | | | | | | | Alimentäre Glykosurie nach 12 | | | | | |
| | Nach 10 Tagen: | | | 70 | ? | 4,400 | Lymphocythose 48 % | 0 | + | 0 | 0 | + |

tsetzung).

| Bl. | Blutbefund: Zahl | S. R. | Fibr. | Glob. | Alb. | Ges. Prot. | Blutzucker | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| .++ | — | 5 | 0,086 | 4,58 | 3,525 | 8,105 | | — |
| . ++ | — | 3 | 0,072 | 3,44 | 2,73 | 6,17 | — | Exitus. |
| kt 0 | — | 9 | 0,129 | 5,3 | 5,1 | 11,4 | — | — |
| . +— | — | 3 | 0,043 | 5,54 | 0,8 | 6,34 | — | Exitus. |
| ++<br>. ++ | 10 | 3 | 0,1075 | 3,6 | 3,9 | 7,5 | — | — |
| ++<br>. ++ | — | 5 | — | — | — | — | 0,08 | Nierenreizung, Leberschwellung! Rest-N. 40, Urin-N. 0,24 g %. Urinmenge 1,100. |
| aller Erscheinungen. Nach 14 Tagen geheilt entlassen. | | | | | | | | |
| ++<br>. ++ | 10 | 10 | 0,09 | — | — | — | 0,10 | Menstruation. |
| — | — | 10 | 0,2 | — | — | — | 0,13 | Nach 7 Tagen mehrfacher Traubenzucker-Injektionen. |
| ++<br>. ++ | 11 | 11 | 0,2 | 2,4 | 4,1 | 6,5 | 0,047 | Traubenzuckerbehandlung, Leberschwellung, hämorrhagische Diathese. |
| 14 Tagen 0,10 bei Gelbfärbung geheilt entlassen. | | | | | | | | |
| ++<br>. ++ | — | 3 | 0,086 | 4,2 | 0,9 | 5,1 | — | Exitus im Koma. |
| ++<br>. ++ | — | ? | 0,17 | 3,45 | 0,65 | 4,1 | — | Trotz Fiebers. Leberinsuff. (alimentäre Glykosurie und andere Proben). |
| — | — | ? | 0,2753 | 2,8 | 4,7 | 7,5 | — | |
| kt +<br>r. + | — | ? | 0,69 | 1,3 | 4,5 | 5,8 | — | Heilung durch antiluetische Behandlung. |
| ++<br>. ++ | — | ? | 0,1935 | 2,76 | 2,36 | 5,12 | — | Heilung durch antiluetische Behandlung. |
| ++<br>. ++ | — | 10 | 0,17 | 2,9 | 4,3 | 7,2 | — | Spezifische Kur, dazu Traubenzucker. |
| er. Leukovidal stark positiv. | | | | | | | | |
| kt —<br>r. — | — | — | 0,19 | 3,6 | 2,5 | 6,15 | — | Nach Abschluß der Kur gebessert entlassen. |

T

| Nr. | Name | Alter | Diagnose | Hgb. | R. | L. | Linksverschiebung | Urinbefund: Bi. | Urob. | Ubg. | Millon. | G s. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | Schmolke, Rosina | 74 | Hepatose-Lungen-Tbc. | 70 | — | — | sehr gering | 0 | ++ | ++ | 0 | |
| 14 | Schneider, Josef | 45 | Hepatose, später | 85 | 4,8 | 5,700 | angedeut. | + | 0 | 0 | 0 | + |
| | | | Nierenschädig. | 80 | — | — | — | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 15 | Schilg, Emma | 31 | Angeborener hämolytischer Ikterus | 50 | 4,49 | 13,900 | gering | 0 | + | 0 | 0 | |

*Erklärung der Abkürzungen*: R. = Erythrocyten in Millionen; L. = Leukocyten auf Aminosäure. — Blutbefund: Bi. = Ehrlich-Pröschersche Diazoreaktion. Zahl = Glob. = Globulin; Alb. = Albumin; Ges. Prot. = Gesamt-Proteingehalt (alles in g =

den erwähnten Methoden und den Belastungsproben mit den verschiedenen Zuckerarten besonders die Prüfung der Blutzuckerverhältnisse bewährt. Die Ergebnisse sind zum Teil in der Doktor-Dissertation von *A. Kaffler*, sowie in der Arbeit von Verf. und *Münch* über Knollenblätterschwammvergiftung in dieser Zeitschrift niedergelegt.

Sehr oft fanden wir einen relativ niedrigen Nüchtern-Blutzucker (hepatogene Hypoglykämie) und zwar um so niedriger, je schwerer die Läsion anzunehmen war. Es sind daher die Blutzuckerwerte mit angegeben, und dementsprechend ist auch die seit langer Zeit von uns geübte Therapie der Zuckerinfusionen angewandt worden (Verf. und Verf. u. *Münch*), in neuerer Zeit mit gleichzeitigen Insulininjektionen (vgl. *Umber, P. F. Richter, Klein, Jacoby, Grunenberg* u. a.).

Die Störung dieser wichtigsten Partialfunktion zieht nun sofort weitere Störungen nach sich: nämlich pathologische Fettumsetzungen, die path.-anat. sich in degenerativer Fetteinwanderung aus dem Unterhautzellgewebe in die glykogenentblößten Leberzellen — und auch der anderen Organe — äußert (sie fehlt beim fettarmen Organismus, *Rosenfeld*). „Es kommt zu einer förmlichen Anarchie, die sich in Ablagerung fast aller im Körperhaushalt eine Rolle spielenden Fett- und Lipoidsubstanzen in den Leberzellen äußert" (*Petri*). Dementsprechend finden wir in den Leukocyten hier, wie auf Grund unserer Beobachtungen bei allen schweren „Hepatosen" die zuerst von *Weigeldt* beschriebenen Fetteinschlüsse (Vakuolen) „als Zeichen der Mitarbeit der Neutrophilen des strömenden Blutes an den pathologischen Ab- und Umbauvorgängen im Leberparenchym".

Schließlich wird die normale Endverarbeitung der N.-Schlacken im intermediären N.-Stoffwechsel behindert und die Anhäufung dieser unvollkommenen Stoffwechselprodukte ruft unmittelbar toxische Erscheinungen hervor (glykoprive Intoxikation) (*Fischler*).

Während unter normalen Verhältnissen die Leber die vielfältigen, in ihr herrschenden, fermentativen Einflüsse paralysiert, unterliegt sie ihnen, wenn sie schwer geschädigt ist. Es kommt zu einer Entfesselung der Fermente und deren Folge, einer Autolyse in vivo; dabei treten bekanntlich Aminosäuren im Urin auf, von denen Leucin und Tyrosin besonders leicht nachzuweisen sind. Pathol.-anat. haben wir hier die der akuten Leberatrophie ähnlichen Erscheinungen; klinisch im Endstadium das ausgeprägte, hepatargische Koma.

tsetzung).

| Bi. | Zahl | S. R. | Fibr. | Glob. | Alb. | Ges. Prot. | Blutzucker | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Blutbefund: | | | | | | | |
| ++ | 10 | 75 | 0,213 | — | — | — | — | Exitus, Leberverfettung. |
| . ++ | | | | | | | | Wa.R.: + |
| ++ | 12 | 16 | 0,172 | — | — | — | 0,0635 | mehrfache Traubenzucker- |
| . ++ | | | | | | | | injektionen. |
| — | — | 36 | 0,6 | — | — | — | 0,11 | 9 Tage später. |
| . — | 3 | 29 | 0,215 | 2,07 | 3,0 | 5,07 | — | |
| . ++ | | | | | | | | |

befund: Bi. = Bilirubin; Urob. = Urobilin; Ubg. = Urobilinogen; Millon. = Reaktion
nzahl nach *Meulengracht*; S.R. = Senkungsreaktion nach *Westergreen*; Fibr. = Fibrinogen;
= nicht untersucht; ϑ = negativ.

*Bleivergiftungen*: bei chronischen, schweren Bleivergiftungen wurde eine starke Verzögerung der S.R. gefunden, inwieweit sie etwa auf Leberschädigung oder andersartig bedingter Fibrinogenverminderung beruht, ist noch nicht geprüft; ebensowenig ob andere die S.R. verzögernde Faktoren (siehe unten) eine Rolle spielen (*Schnitter* und *Paris*).

Das Gleiche gilt für die Verzögerung der S.R. bei gewissen Formen der *Encephalitis epidemica* (*Lorenz* und *Berger*). Hier allerdings ist durch vielfache Untersuchungen (*Lorenz*, *Flymm* und *Critschley*, sowie eigene) eine normale Leberfunktion erwiesen.

Nun sind aber auch Änderungen des Bluteiweißbildes bei *Störungen der endokrinen Organe* bekannt, und am bekanntesten ist die Abhängigkeit von der Funktion der Schilddrüse, indem nämlich bei ihrer Funktion der Eiweißabbau eine wesentliche Rolle spielt. (*Westergreen* schon fand Änderungen der S.R. nach Thyreoidinzufuhr. Bekannt sind ja wohl auch die Versuche von *Hellwig* und *Neuschloß*, den Viscositätsfaktor als Funktionstiter der Schilddrüse aufzustellen, — wenngleich Viscosität und Bluteiweißbild nicht immer ganz parallel laufen —). *F. Starlinger* konnte dann experimentell bei der hyperfunktionellen Schilddrüse eine Verminderung des Fibrinogens, als Ausdruck ihrer kolloidoklastischen Tätigkeit, und ein umgekehrtes Verhalten bei der Hypothyreose nachweisen. In ähnlicher Weise erzielte er eine relative Rechtsverschiebung des Bluteiweißbildes durch Thyreoglandolzufuhr, allerdinge ausgesprochen nur bei vorher bestehender Linksverschiebung, d. h. die Zufuhr von Schilddrüsenextrakt bedingt die Zertrümmerung der großen Eiweißkomplexe und schafft „Veränderungen im Sinne einer Dispergierung".

In weiteren in vitro Versuchen fällt schon eine Diskrepanz zwischen der Flockungsreaktion einerseits und der Verschiebung im Bluteiweißbild andererseits auf.

Wir gelangen hier schon in ein Gebiet pathologischer Stabilisierung, das außerhalb der eigentlichen „Rechtsverschiebung" des Bluteiweißbildes liegt.

Zwar nimmt *Georgi* an, daß bei dem Zustandekommen der von ihm zunächst vor allem *bei frischen, akuten, schizophrenen Schüben* gefundenen pathologischen Stabilität endokrine Störungen zum mindesten wesentlich interferieren, es zeigt sich in weiteren Untersuchungen besonders bei der *Epilepsie* aber eine solche Diskrepanz zwischen den S.R.-Werten und der sonst nachweisbaren, erhöhten Stabilität, daß sie das Bestehen mindestens zweier in ihrer Genese durchaus verschiedener Kolloidstabilität wahrscheinlich macht. Diese Veränderungen der Plasmakolloidstabilität sind in ihrer Entstehung und Wirkung nach zu trennen in eine proteinogene und eine ionogene Form. In ähnlicher Weise gelang es *Petschacher*, *Berger* und ihren Mitarbeitern durch umfangreiche Untersuchungen der Sera innersekretorisch Kranker und anderer eine „Kolloidstabilität im engeren Sinne" zu finden, die sich mit der ionogenen (*Georgi*) deckt.

Auch für die *Rachitis* konnte *Stern* feststellen, daß beim rachitischen Säugling regelmäßig eine Verlangsamung der S.R. gegenüber gleichalterigen, normalen besteht. *St.* glaubt, daß neben der Veränderung des Fibrinogen- usw. Gehalts das Ionengleichgewicht einer der Faktoren ist, von dem die S.R. in weitgehendem Maße beeinflußt wird.

Eine solche Diskrepanz war auch uns bei der weiteren Fortsetzung der Untersuchungen aufgefallen. Wir gingen nämlich daran, die Verhältnisse zu untersuchen *bei Zuständen, die verwandtschaftliche Beziehungen zum anaphylaktischen Schock aufwiesen* und wählten als einfachstes Paradigma *die akuten, toxischen Arzneiexantheme* — entstanden durch wohlbekannte, chemische Körper — *und Serumexantheme.* (Ausführliche Besprechung durch *Brucke* im Anschluß hieran.)

Die neuere Anaphylaxieforschung brachte uns die Erkenntnis, daß experimentelle Anaphylaxie, Serumkrankheit, Idiosynkrasie u. a. durch Überempfindlichkeit hervorgerufene Krankheitszustände verwandte Prozesse sind (*Doerr*), der Idiosynkrasie und der Anaphylaxie liegt beiden eine Überempfindlichkeit zugrunde, und sie stellen nur äußere Pole in einer Kette von Erscheinungen dar. Diese Überempfindlichkeit kann angeboren sein, in der Keimesanlage ererbt (oft in Form einer „Diathese" auftretend — *Vidals* Hämoklastische Diathese, die ihren Ausdruck u. a. in einer Labilität der Blutkolloide finden soll —); sie kann aber auch erworben werden (Sensibilisierung, als erhöhte Reizbarkeit und Ausdruck eines „Zellgedächtnisses") und zwar kann der Zustand von innen

oder von außen gesetzt werden. Endogene oder exogene Sensibilisatoren, die ersteren entstammen dem intermediärem Stoffwechsel, die letzteren sind identisch mit exogenem Reiz. Schließlich kann sie sich im Laufe des Lebens wieder verlieren (oft durch Desensibilisierung). Die Überempfindlichkeit kommt auf humoralem Wege zustande (erfolgreiche Übertragungsversuche) (*Bruck*, *Königsfeld*, *Frugoni* u. a.). Der anaphylaktische Schock wäre als omnicelluläre Reizwirkung anzusprechen, während die Arzneiexantheme als Ausdruck einer lokalisierten, meist nur vasculären Überempfindlichkeit aufzufassen sind. Die Form des Exanthems wird nicht nur durch die chemische Zusammensetzung der Noxe, sondern auch durch die eigenartige Reaktionsweise des Erkrankten bedingt, und es spielen hier eigentümliche, individuelle Affinitäten der einzelnen Gewebe und Gewebsbestandteile (Gefäßbezirke), vielleicht auch die Verschiedenheit in der Art der Ausscheidung der toxischen Substanz eine Rolle.

Die Gesamtheit der Vorgänge bei der Anaphylaxie oder verwandten Zuständen wird als abhängig u. a. von einer Veränderung des kolloidalen Gleichgewichts des Blutes — Kolloidoklasie — betrachtet, diese kann sich sekundär auf die Zellen der Gewebe fortsetzen und bei höchster Steigerung das äußere Bild des anaphylaktischen Schocks in Erscheinung treten lassen. Bisher ist vorzugsweise die S.R. als unmittelbarer Ausdruck dieser Änderung der kolloidalen Blutkonstitution geprüft worden. Während bei der Erstinjektion des sensibilisierenden Agens oder anderweitiger Zufuhr eine Beschleunigung der S.R. auftritt, schlägt sie im echten, anaphylaktischen Zustand in Verlangsamung (*Wittkower*) oder sogar Hemmung um (*W. Löhr-*)*Adlersberger* und *Rosenberg*: Verlangsamung unter gleichzeitiger Verminderung des Fibrinogenanteils. Ähnlich *Wittkower*; *Henri de Waele* u. a.

Das Schwinden des Fibrinogens im Schock ist ein schon seit langem bekanntes Phänomen. Wenn nun *Picks*, *Molitors* und *Mauthners* Untersuchungen wesentliche, den anaphylaktischen Zustand charakterisierende Veränderung in der Leberfunktion ergaben (*Pulay*), so ist doch nicht anzunehmen, daß diese Fibrinogenverminderung oder sein Schwund als Ausdruck einer Leberschädigung anzusehen sind, sondern vielmehr im Sinne anderer humoraler Vorgänge.

Nach *Vidal* sollen nun die humoralen Veränderungen sich bei dem anaphylaktischen Schock sofort finden, bei den anaphylaktoiden Zuständen dagegen kann eine Dissoziation der Erscheinungen auftreten. Treten dagegen die Symptome dabei schwerer auf, so sind auch sie oft von „hämoklastischem Schock“ begleitet.

Wir sahen nun unter 15 Fällen von toxischem Exanthem[1]) verzögerte S.R. in der überwiegenden Zahl der „reinen“ Fälle — bemerkenswerterweise 1 mal schon kurz vor dem Ausbruch des Exanthems,

[1]) Einzelheiten über 13 Fälle siehe bei *Brucke*.

also in der klinischen Inkubationszeit. Dabei war die Fibrinogenmenge mit Ausnahme von 2 Fällen stets vermehrt; der Globulingehalt meist normal, 4 mal jedoch erniedrigt; der Albumingehalt 3 mal normal, 2 mal erhöht, sonst stets erniedrigt; die Gesamtproteine, wie bei den meist niedrigen Albuminwerten zu erwarten war, ebenfalls meist erniedrigt. Jedenfalls war dementsprechend in der Mehrzahl der Fälle das normale Verhältnis Globulin : Albumin wie 40 : 60 erheblich gestört.

An Einzelfällen führe ich noch an:

1. G. Pyramidonexanthem: bei Beginn Fibrinogen 0,07 g-%; S.R. 3 mm; 3 Tage später 0,12 g-%.

2. B. Exanthem durch Lederbeize: S.R. 13 mm; Fibrinogen 0,38; Globulin 2,0; Albumin 6,34; Gesamtprotein 8,34.

Zur Ergänzung seien weiter 2 Fälle von *Colitis mucosa* im akuten Schub angeführt. Beide mit stark verzögerter S.R., aber auch vermindertem Fibrinogen. Beispiel: S.R. 4 mm; Fibrinogen 0,043; Globulin 1,4; Albumin 7,0; Gesamtprotein 8,4.

Entgegen der Erwartung fanden wir also bei diesen Zuständen, die verwandtschaftliche Beziehungen zur Anaphylaxie aufweisen, nur selten eine Kolloidoklasie im Sinne einer „Rechtsverschiebung" des Bluteiweißbildes, meist dagegen eine nur durch Verzögerung der S.R. sich ausdrückende, pathologische Stabilität, die nicht rein proteinogen, sondern wohl sicher ionogen mit bedingt ist — *Vidals* Dissoziation der Erscheinungen —[1]).

Diese Annahme liegt sehr nahe, einmal aus dem gelegentlichen Auftreten von Tetanie im Verlauf einer Serumkrankheit (*Hopmann*) und den Schwankungen des Blutkalkspiegels (*Brucke*); sodann aber auch aus den oft ausgezeichneten Erfolgen der von uns bei solchen Störungen schon seit Jahren geübten Kalktherapie (*Kaewel*).

Ob wir nun die Verzögerung der S.R. als Ausdruck einer Kolloidoklasie oder aber z. T. ionogen bedingt auffassen müssen, so wird dadurch doch ihr Wert für die Erkennung gewisser Exantheme und anderer „allergischer Phänomene" nicht beeinträchtigt.

## *Zusammenfassung.*

Eine pathologische Kolloidstabilität (gemessen an der S.R.) ist nicht immer Ausdruck einer Rechtsverschiebung des Bluteiweißbildes — proteinogen bedingt —, sondern kann auch durch Änderung des elektrischen Milieus — ionogen — bedingt sein.

Die 1. Form als *reine* Rechtsverschiebung findet sich vorzugsweise bei Schädigungen des Leberparenchyms und hat hier differentiell- und

---

[1]) Inwieweit auch hier die von *Pulay* gefundenen Veränderungen des Cholesterinspiegels eine Rolle spielen, läßt sich nicht entscheiden. Möglich aber scheint es, daß diese Veränderungen eine unspezifische WaR. als Lipoidantikörper-Reaktion auslösen können. Vgl. Fall 8, *Brucke*.

funktionell-diagnostische Bedeutung; sie findet sich ferner gelegentlich bei Hyperthyreosen und im ausgeprägt-anaphylaktischen Zustand.

Die 2. Form kommt rein vielleicht bei Rachitis, Epilepsie und anderen Krankheiten vor.

Mischbilder scheinen vorzukommen bei einigen endokrinen Erkrankungen, sowie gewissen „allergischen Phänomenen" und hat hier ebenfalls differential-diagnostische Bedeutung. Ihr Wert ist derselbe, wie der Wert einer positiven Hautreaktion bei den verschiedensten „allergischen Krankheiten".

Denn intradermale Hautreaktionen können zwar dazu dienen, einen allergischen Zustand zu erkennen, aber nicht, um eine spezifische Diagnose aufzustellen. — (*Storm van Leeuwen*).

---

## Literatur.

*Abderhalden*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **193**, 236. — *Adelsberger-Rosenberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20. — *Adler*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 22. — *Doerr*, Dermatol.-Kongreß 1925. — *Eppinger*, Lehrbuch v. Kraus-Brugsch. — *Fillinski*, Wien. klin. Wochenschr. 1925, Nr. 41. — *Flym-Critschley*, The Lancet **2**, 23. 1925. — *Full*, 33. Kongreß f. inn. Med. — *Fischler*, Physiol.-Pathol. der Leber. — *Géronne*, Klin. Wochenschr. 1922. — *Georgi*, Klin. Wochenschr. **4**, 43; Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **71**, 55; Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **83**, 356. — *Grunenberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**. — *Holzweisig*, Münch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 1. — *Hopmann*, Klin. Wochenschr. **4**, 38. — *Isaac-Krieger-Hiege*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1065. — *Jakoby*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925. — *Kaewel*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**. — *Klopstock, E.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 41; Med. Klinik **33**, 34. 1923. — *Klein, O.*, Med. Klinik 1925, Nr. 30; Zeitschr. f. klin. Med. **102**. — *Koenigsfeld*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 2—3. — *Levi-Grailsheim*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, Heft 1—4, S. 468. 1923. — *Lepehne*, Die Leberfunktionsprüfung 1923. — *Lorenz-Berger*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 23. — *Müller, Joh.*, Pockendorfs Ann. d. Phys. u. Chemie **25**. 1832. — *MacLester*, Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **29**, 89. 1923. — *Opitz, H.*, Jahrb. f. Kinderheilk. **24**, 374. 1921. — *Opitz*, Klin. Wochenschr. **3**, 32. — *Opitz* u. *Silberberg*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1443. — *Opitz*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30. — *Pulay*, Ekzem-Urticaria 1925. — *Petri*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**. — *Petschacher*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, Heft 48 bis 49. — *Petschacher-Berger*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, 4—6. — *Rabe-Salomon*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 240. 1920. — *Richter, P. F.*, Stoffw.-Kongreß. Wien 1925. — *Rusznyak*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 5—6. — *Schnitter-Paris*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 44. — *Starlinger, F.*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 21 u. 1924, Nr. 25. — *Steinbrinck*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — *Steinbrinck-Münch*, Zeitschr. f. klin. Med. **103**. — *Stern*, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1925. — *Storm van Leeuwen*, Allerg. Krankh. — *Tietze-Winkler*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **127**, 1. — *Weigeldt*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**. — *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **33**, 56. 1914. — *Wildegans*, Chir.-Kongreß Berlin 1926. — *Wunderlich*, Handbuch der Pathol. u. Therapie 1852.

Weitere Literatur siehe bei *Brucke*.

---

(Aus der medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Allerheiligen, Breslau. — Primärarzt Prof. Dr. *Ercklentz.*)

# Über Blutuntersuchungen bei Toxikodermieen. Ein Beitrag zur Frage der allergischen Phänomene.

Von
**Dr. Karl Brucke,**
Assistenzarzt.

(*Eingegangen am 26. Juli 1926.*)

Seit langer Zeit ist es das Bestreben der medizinischen Wissenschaft, Ekzeme und Exantheme in ihren Grundlagen zu erforschen. Schon *Lewin* sprach von Erblichkeit bei Arzneimittelidiosynkrasieen, *Morel-Lavellée*: „..aux lois, qui régissent les intolerances médikamenteuses et les éruptions pathogéniques.“ Seitdem sind in planvoller und umfassender Arbeit die betreffenden Gebiete untersucht worden, so wies z. B. *Wohlgemuth* die Fermente in der Haut nach, *Luithlen* fand die Abhängigkeit der Haut von dem allgemeinen Stoffwechsel, insbesondere in der chemischen Zusammensetzung. Auf dem Dermatologenkongreß 1924 wurde das Ekzem eingehend besprochen und auf die Zusammenhänge zwischen Ekzem und Exanthem einerseits, Anaphylaxie und Idiosynkrasie andererseits hingewiesen.

*J. Jadassohn*, der auf dem Pariser Kongreß als wesentlichste Ursache des Ekzems die Idiosynkrasie mit „einer spezifischen Reaktionsfähigkeit des Organismus“ annahm, spricht jetzt vorsichtig von mehr oder weniger engen Beziehungen der Idiosynkrasieen, „mit nicht antigenen Substanzen“ zu immunbiologischen Reaktionen, insbesondere der Anaphylaxie. Außer seinen Anschauungen und Ergebnissen über Sensibilisierung und Desensibilisierung bei toxischen Exanthemen stützt er sich auf die Ergebnisse von *Biberstein* und *Bruck-Klausner*, denen — wie in letzter Zeit auch *Königsfeld* und *Lehner* — die Übertragung von Überempfindlichkeit gelungen ist (Methode nach *Prausnitz Küstner*). Zu ähnlichen oder gleichen Schlußfolgerungen sind *Pinkus*, *Darier*, *Feer*, *Lewandowsky*, *Bloch*, *Kreibich* u. a. gekommen. *Bloch* legt die primäre Schädigung in die Epidermis, *Kreibich* in den Papillarkörper, bzw. in die sensible Nerven.

*Jadassohn* spricht bei Idiosynkrasie von einer qualitativ geänderten Reaktion für normalerweiser indifferente Stoffe, *Bruck-Klausner*, *Wolf-*

*sohn*, *Manoiloff* nehmen besondere Eigenschaften des Blutserums an, *Cruvellier* glaubt dabei an echte Antikörper, wie auch *Obermeyer* und *Pick*, *Freund*, *Wolff-Eisner*, *Friedberger* und *Jto*, *Schittenhelm* und *Ströbel*. Einen Schritt weiter gehend, fassen viele, fußend auf den Ausführungen und Versuchen von *Doerr*, *Widal* und seiner Schule, *Hanslick*, *Storm van Leuwen* u. a., Anaphylaxie, Jdiosynkrasie, Kolloidoklasie, Hämoklasie (*Widal*), Asthma, Protoplasmaaktivierung usw., als biologische Erscheinungen derselben Art auf — wobei der anaphylaktische Schock die höchste Steigerung ist — und bezeichnen sie als „allergische Phänomene". Hierzu führten besonders die Gleichheit bzw. Ähnlichkeit der Symptome der verschiedenen Affektionen mit der experimentellen Anaphylaxie der Laboratoriumstiere, z. B. die Inkubation, die Herdreaktion, die Möglichkeit der Desensibilisierung, das Vorkommen der für Anaphylaxie charakteristischen Kolloidoklasie bei Idiosynkrasie (*Widal*, *Ravaul* und *Spillmann* u. a.).

Die Möglichkeit zum Entstehen der allergischen Phänomene oder Reaktionen gibt die chemische Zusammensetzung des Moleküls oder einer Atomgruppierung des sogenannten Antigens (*Jadassohn*, *Bruno Bloch*, *Cooke*, *Landsteiner* und *Bloch*). Bei den Nicht-Eiweiß-Antigenen kann hier die Möglichkeit nicht von der Hand gewiesen werden, daß das Molekül, bzw. Atomgruppe, sich an einen Eiweißkörper des Serums kuppelt und hierdurch ein heterologes Eiweiß entsteht. *Brokmann* sieht in den Pseudoglobulinen diesen Eiweißkörper, da nur mit ihnen die Übertragung der Serumkrankheit gelang. Die Versuche von *Obersteiner* und *Pick*, die durch Nitrierung, Jodierung usw. ein homologes Eiweiß in ein heterologes verwandeln konnten, sprechen für diese Meinung. Die Form des allergischen Phänomens (Asthma, Urticaria usw.) wird durch den betreffenden Organismus bestimmt; für diesen nimmt *Widal* eine besondere Diathese an (Kolloidoklastische Diathese, Plasmakrankheit), die ihren Ausdruck u. a. in einer Labilität der Blutkolloide findet.

Nach Ansicht der meisten Forscher reagiert ein zellständiger Antikörper nach der Seitenkettentheorie *Ehrlich's* (*Doerr*, *Hanslick*, *W. H. Schultze*, *R. Weil*, *Dale*, *Coca*, *Cooke*, *Tennyvessy*, *Freund*, *Zolog* usw.). Versuche von *Cooke*, *Richet fils* und *Jaquelin* haben uns gezeigt, daß die reagierende Substanz meist, je nach Species und Individuum, auf einzelne Gewebsparenchyme beschränkt ist; hierdurch ist die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen, die Vererbung der Diathese bei wechselnder Ausdrucksform erklärt.

Zahlreiche Forscher haben die Veränderungen des Blutes bei allergischen Phänomenen studiert; als wichtigste Ergebnisse kann man folgende ansehen:

1. Bei Anaphylaxie fanden *Wittkower* Verzögerung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (S.G.), *W. Löhr* im Schock

direkt Hemmung, am nächsten Tage Beschleunigung (Eiweißzerfall), *Adelsberger* und *Rosenberg* Verlangsamung mit Verminderung des Fibrinogens oder keine Veränderung der S.G. Nach *Zunz* und *La Barre* ist der refraktometrische Wert des Eiweißindex geringfügig erhöht, wie auch *Wittkower* Albuminerhöhung mit keiner Änderung im Globulin- und Proteasegehalt, Absinken von Fibrinogen und Fibrinencym beschreibt. *Henri de Waele* erhielt im Schock Vermehrung der Albumine und Verminderung der Globuline mit Präcipitation des Fibrins, nach dem Schock Verminderung der Albumine und Vermehrung des Fibrins und der Globuline. *Rohdenburg*, *Krehlich* und *Bernard* beobachteten Störungen im Stickstoffgleichgewicht und den gesamten festen Bestandteilen (Zucker usw.).

*Wittkower*, *Hirsch* und *William*, *Mendéleef*, *Clucet* und *Bigwood* fanden Acidosis, wie *Zunz* und *La Barre*, die auch zuerst normalen, später leicht verminderten Blutkalk beschreiben; *Hopmann* sah bei 2 Serumexanthemen tetanoide Erscheinungen, die er auf Alkalosis und Caentionisation zurückführt, da erst nach dem Ausbruch des Exanthems die Acidosis folgt. *Mas y Mayo*, von dem die letzten eingehenden Untersuchungen über das Blutbild bei Anaphylaxie stammen, sah im Stadium der Sensibilisierung zuerst Behinderung, später Steigerung der Hämatopoese, im allergischen Stadium keine besonderen Abweichungen, im anaphylaktischen zuerst Behinderung der blutbereitenden Organe, dann ein hyperpoetisches Stadium mit Hyperleukocytose usw., desgleichen *Zunz* und *La Barre*. Später kommen verwischte Bilder zustande.

2. Bei Asthmakranken fanden *Ramirez*, *St. Georges* und *R. L. Moses* Erhöhung der Plasmachloride, des Blutzuckers und des Reststickstoffes, *Groedel* und *Hubert* normale oder beschleunigte *S. G. Cattofetti* und *Landsberg* berichten bei verschiedenen anaphylaktoiden Zuständen über schnelle S.G. oder Suspensionsinstabilität, desgleichen werden Änderungen der Viscosität, der aktuellen Reaktion, des isoelektrischen Punktes, des Verhaltens von Albuminen zu Globulinen und auch zu Fibrinogen, und der Oberflächenspannung von *Kopaczewski* und *Löhr* und *Löhr* beschrieben, von *Widal*, *Wolff* und *Didier* eine Herabsetzung der Refraktometerzahl.

Nach den vorhergehenden Ausführungen ist Immunisierung als allergisches Phänomen aufzufassen; es ist höchst interessant, daß *Reymann* und *Bäcker* und *Korian* bei Pferden, die zur Diphtherie-Serumgewinnung dienten, bei Reihenuntersuchungen jeweils nach einer neuen Injektion Abnahme der Albuminkonzentration und Zunahme der Globulinkonzentration, sowohl prozentual wie absolut, fanden, eine exakte Bestätigung der Angaben der früheren Untersucher.

*Widal* und seine Schule haben durch zahlreiche Reihenuntersuchungen des Blutes bei allergischen Phänomenen Klarheit in ihr verwickeltes Bild gebracht, besonders betreffs der Zusammenhänge zwischen klini-

schen Symptomen, z. B. Urticaria, und den dabei vorhandenen Blutveränderungen, gemessen an *Widals* hämoklastischem Blutgefäßsyndrom (Blutdrucksenkung, Leukopenie usw.) und Änderungen der Koagulation und Refraktometerzahl. *Widal* betont, daß bei dem anaphylaktischen Schock die erwähnten Veränderungen sich sofort finden, während bei den sogenannten anaphylaktoiden Zuständen eine Dissoziation der Erscheinungen bestehen kann. Manchmal traten die sogenannten hämoklastischen Erscheinungen erst 6—10 Stunden nach den klinischen Symptomen auf und hielten nur ganz kurze Zeit an. Bei Urticaria zeigten dies z. B. *Pagniez*, *Widal*, *Joltrain*, bei Ekzem *Widal*.

Bei Ekzemen und toxischen Exanthemen sind im Vergleich zu den anderen allergischen Phänomenen nur eine geringe Anzahl Untersuchungen angestellt worden. Nach *Nathans* eingehenden Untersuchungen besteht bei toxischen Erythemen Leukopenie — er weist besonders auf die Ähnlichkeit mit Masern und Serumkrankheit hin —, bei Ekzemen nur im Eruptionsstadium Neutropenie mit Eosinophilie, nachher Neutrocytose mit folgender Eosinophilie, und Monocytose (nach *Nathan* starke Ähnlichkeit mit Scharlach). Er führt diese Bilder auf toxische Einflüsse auf Knochenmark und Gefäßsystem (Vasodilatation) zurück.

Absolutes Fehlen der S.G. besteht in *Mayr's* Fällen von Urticaria und Pruritus, *Brach* berichtet bei Prurigo vulgaris über verlangsamte S.G. und *Widals* hämoklastische Krise mit Absinken von Blutkalk und Serumeiweiß. Er weist auf eine gewisse Abhängigkeit der klinischen Symptome von den Blutveränderungen, sowohl in Stärke als auch Dauer hin. *Rhodin* untersuchte bei Scharlach die S.G. und fand oft subnormale Werte, manchmal vollkommene Aufhebung; ihm fiel die Ähnlichkeit dieser mit S.G.-Kurven auf, die bei Menschen nach Injektion von artfremdem Serum während der dabei auftretenden Überempfindlichkeitsphänomene zu beobachten sind. Viscosität des Serums ist nach *Memmersheimer* bei Ekzemen erhöht mit parallelgehender Erniedrigung der Oberflächenspannung. *Chiari*, *Januschke* und *Luithlen* sprechen bei Urticaria von erniedrigtem Blutkalk, *Kylin* fand ihn um 1—2 mg-% erniedrigt. Bei Ekzemen schwanken nach *Lewin* und *Kahn*, *Urbach* und *Simbandle* die Kalkwerte in normalen Grenzen; letztere konnten auch beim Kalium kein Abweichen von der Norm feststellen. Der Blutzucker ist nach *Urbach* bei Ekzemen normal, während *Pulay* erhöhte Werte fand; dieser Forscher hat sich eingehend mit den Stoffwechselfragen bei Ekzemen und Urticaria beschäftigt. In seinen Beobachtungen war bei Urticaria der Kalkgehalt des Blutes teils vermindert, dabei bestand Eosinophilie. *Pulay* spricht dann von vagoton bedingter Urticaria und sah dann Besserung bei Behandlung mit Parathyreoidintabletten wie auch *Savini* ähnliche Ausführungen bei Idiosynkrasie

| Nr. | Datum | Hgl. | Erythroc. | Leukoc. | Thromboc. | Differentialblutbild | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Neutr. II. | Neutr. III. | Neutr. IV. | Eosinoph. | Lymphocyten | | Monoc. |
| | | | | | | | | | | groß | klein | |
| 1 | | 82 | 4 800 000 | 8600 | 696 000 | 1 | 8 | 65 | 11 | 4 | 10 | 1 |
| 2 | | 90 | 4 800 000 | 7900 | 210 000 | — | 4 | 79 | 4 | 4 | 7 | 2 |
| 3 | | 82 | 5 520 000 | 4800 | 180 000 | 2 | 13 | 58 | 5 | 10 | 11 | 1 |
| 4 | | 70 | 4 960 000 | 13400 | 210 000 | — | 3 | 60 | 4 | 9 | 21 | 3 |
| 5 | 30. 12. 24 | — | — | — | 0,1 Luminal | | | — | — | — | — | — |
| | 31. 12. 24 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 1. 1. 25 | — | — | — | Ausbruch des Exanthems | | | | | — | — | — |
| | 2. 1. 25 | 90 | 5 020 000 | 7000 | Normal | — | 5 | 68 | 7 | 11 | 9 | — |
| | 6. 1. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 11. 1. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 13. 1. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 6 | 10. 10. 25 | 100 | 4 660 000 | 6500 | Normal | 1 | 19 | 63 | 1 | 4 | 11 | 1 |
| | 12. 10. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 13. 10. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 14. 10. 25 | 98 | 4 020 000 | 5400 | Normal | — | 7 | 55 | 3 | 16 | 12 | 7 |
| | 15. 10. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 7 | 24. 10. 25 | 90 | 5 130 000 | 8000 | Normal | — | 10 | 56 | 5 | 9 | 18 | 2 |
| | 26. 10. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 28. 10. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 30. 10. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 4. 11. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 8 | 29. 9. 25 | 92 | 5 220 000 | 6900 | 310 000 | — | 4 | 55 | 9 | 7 | 20 | 5 |
| | 6. 10. 25 | 95 | 4 760 000 | 9600 | 399 000 | 2 | 3 | 38 | 13 | 28 | 10 | 6 |
| 9 | 22. 9. 25 | 90 | 4 400 000 | 5000 | 259 600 | — | 2 | 57 | 2 | 4 | 25 | 10 |
| | 3. 10. 25 | 90 | 5 300 000 | 5400 | 235 000 | — | — | 56 | 2 | 28 | 11 | 3 |
| | 14. 10. 25 | 89 | 4 900 000 | 5100 | 240 000 | — | 1 | 57 | 3 | 20 | 13 | 6 |
| 10 | | 88 | 6 620 000 | 7000 | 774 000 | — | 2 | 62 | 4 | 4 | 25 | 3 |
| 11 | 30. 6. 25 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 1. 7. 25 | 76 | 4 680 000 | 4900 | 172 000 | — | 5 | 70 | 4 | 1 | 18 | 2 |
| 12 | | 70 | 3 980 000 | 6100 | Reichl. | 1 | 6 | 60 | 4 | 5 | 22 | 2 |
| 13 | | 85 | 4 800 000 | 8200 | Normal | — | 2 | 51 | 3 | 11 | 33 | 1 |
| 14 | | 86 | 5 420 000 | 6900 | Normal | — | 2 | 45 | 3 | 30 | 19 | 1 |
| 15 | | 75 | 4 340 000 | 2500 | 227 120 | — | 3 | 53 | 8 | 12 | 16 | 6 |
| 16 | | 75 | 5 750 000 | 7300 | Normal | 1 | 6 | 66 | 5 | 19 | — | 3 |

| SG. mm | Fibrin. g-% | Album. g-% | Globul. g-% | Ges. Prot. g-% | Blutzucker g-% | Serumkalk mg-% | Blutchloride mg-% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 0,23 | 2,3 | 2,2 | 4,5 | 0,085 | 11,4 | 427 | Urin o. B. |
| 9 | 0,51 | 0,99 | 1,52 | 2,51 | 0,10 | 11,6 | 422 | Urin o. B. |
| 29 | 0,344 | 4,7 | 2,7 | 7,4 | 0,09 | 11,9 | 463 | Urin o. B. |
| 45 | 0,25 | 5,4 | 2,4 | 7,8 | 0,11 | 8,5 | 380 | Urin o. B. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 2 | 0,4 | — | — | — | — | — | — | |
| — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 2 | 0,34 | 3,7 | 2,45 | 6,15 | 0,086 | 11,9 | 470 | Urin o. B. |
| 3 | 0,129 | — | — | — | — | — | — | Ex. klingt ab. |
| 5 | 0,28 | 2,4 | 1,8 | 4,2 | 0,11 | 11,8 | 480 | — |
| 6 | 0,215 | 1,88 | 2,3 | 4,18 | 0,127 | 11,4 | 462 | Ex. fast verschw. |
| 42 | 0,65 | 2,09 | 1,1 | 3,19 | 0,085 | 9,5 | 480 | Urin: Urob. Urblg. + Grippe. |
| 33 | 0,408 | 4,2 | 2,3 | 6,5 | — | 8,3 | — | Therapie bestand außer reiz- |
| 15 | 0,301 | — | — | — | — | — | — | loser Kost, Darmspülungen |
| 23 | 0,334 | 6,7 | 2,4 | 9,1 | — | 9,4 | — | in 2 mal 4 ccm Euphyllin |
| 20 | 0,365 | 5,2 | 2,0 | 7,2 | — | — | — | und 10 ccm Afenil. |
| 4 | 0,13 | 0,5 | 2,4 | 2,9 | 0,11 | 8,5 | 497 | Urin: Urob. + |
| 5 | 0,19 | 6,0 | 2,6 | 8,6 | 0,11 | 7,8 | 490 | Therapie 2mal tgl. 20 ccm |
| 7 | — | — | — | — | — | — | — | Afenil u. 4 ccm Euphyl- |
| 9 | — | — | — | — | — | — | — | lin, sonst wie oben. |
| 9 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 18 | 0,258 | 0,15 | 1,5 | 1,65 | 0,089 | 8,1 | 497 | Blut: ∑, Sachs - Georgi Meinicke negativ |
| 12 | 0,172 | 0,57 | 1,4 | 1,97 | 0,093 | 8,7 | 424 | Blut: ∑ +, Sachs-Georgi ++, Meinike? 13. X. alle Reaktionen negativ. |
| 1 | 0,34 | 0,98 | 1,01 | 1,99 | 0,12 | 12,2 | 409 | |
| 3 | 0,129 | 7,4 | 2,5 | 9,9 | 0,093 | 10,72 | 451 | |
| 10 | 0,16 | 7,8 | 2,7 | 10,5 | 0,098 | 10,8 | 450 | |
| 20 | 0,65 | 3,6 | 0,4 | 4,0 | 0,1 | 9,2 | 439 | |
| 12 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 17 | 0,33 | 0,51 | 2,1 | 2,61 | 0,11 | 10,4 | 430 | |
| 32 | 0,54 | 12,0 | 3,3 | 15,3 | 0,081 | 10,5 | 426 | |
| 14 | 0,3 | 1,04 | 1,5 | 2,54 | 0,12 | 11,9 | 495 | |
| 20 | 0,66 | 5,8 | 1,8 | 7,6 | 0,09 | 10,5 | 460 | |
| 13 | 0,258 | 2,89 | 3,7 | 6,59 | 0,1 | 11,8 | 483 | |
| 64 | 0,484 | 3,1 | 0,8 | 3,9 | 0,0805 | 10,7 | 456 | |

macht. (Ausblicke auf den Zusammenhang zwischen Hormone und Elektrolyte.) Teils war der Kalkgehalt abnorm erhöht, z. B. 20,64 und 51,64 mg-%!!, mit gleichzeitig bestehender Urikämie. Seine Untersuchungen bei Ekzemen haben die gleichen Resultate ergeben. Desgleichen war in einem Teile seiner Fälle (Ekzem und Urticaria) eine ausgesprochene Hypercholesterinämie vorhanden.

So wertvoll all diese Ergebnisse sind, so reichen sie unserer Ansicht nach nicht aus, um genaue, zusammenfassende Schlußfolgerungen zu ermöglichen, besonders mit Hinblick auf die zahlreichen Befunde bei den anderen allergischen Phänomenen, in deren Rahmen klinisch und theoretisch die Ekzeme und toxischen Exantheme gehören. Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, ob es an Hand von eingehenden qualitativen Untersuchungen des Blutes möglich ist:

1. einen Beitrag für den Zusammenhang der Ekzeme und toxischen Exantheme mit den anderen allergischen Phänomenen zu liefern.

2. den Versuch zu machen, einen Einblick in die Biologie der Haut zu gewinnen.

Um dieser Aufgabe gerecht zu werden und Fehlerquellen, wie Verwässerung usw. auszuschließen, wurden Hämoglobin, Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, Thrombocyten, Differentialblutbild, S.G., Fibrinogen, Albumin, Globulin, Gesamtprotein, Blutkalk, Blutzucker und Blutchloride bestimmt.

### *Zur Methodik.*

Hgl., Rote und weiße Blutkörperchen, Thrombocyten, Blutbild wurden nach den üblichen Methoden festgestellt. Die S.G. der R.B. wurde sofort nach der Blutentnahme nach *Westergreen* ausgeführt und nach 1 Stunde abgelesen, als normale Grenzwerte konnten wir 17—22 mm, Mittelwert 20 mm, festlegen. Fibrinogen wurde nach der 2. Methode von *Leendertz* und *Gromelski*, der Albumin-, Globulin- und Gesamtproteingehalt nach den von *Robertson* ausgearbeiteten Grundsätzen bestimmt. (Ausführliche Beschreibung der Methodik und Berechnung siehe *Schindera* und *Herrmann*). Als Grenzwerte für Fibrinogen fanden wir 0,16—0,24 mg-%. Als Normalwerte für Albumine sehen wir 4,2%—6,8%, für Globuline 1,5—3,5%, für Gesamtproteine 7,0—8,5% an, wobei stets weniger Globuline als Albumine vorhanden sind, das Verhältnis 40 : 60 wird nicht überschritten. Gegen diese Methoden zur Eiweißbestimmung sind in letzter Zeit von *Knippinger* und *Konitz*, *Starlinger* und *Harte* scharfe Angriffe erhoben worden. Mit *Berger* und *Petschacher* stehen wir auf dem Standpunkt, daß die Methoden bei genauer, exakter Arbeit und den bei Blutentnahmen erforderlichen Vorsichtsmaßregeln für klinische Zwecke vollkommen ausreichende Werte ergeben. Die Blutchloride (1) und der Blutzucker (2) wurden nach der *Bang*schen Mikromethode bestimmt, Grenzwerte sind (1) 0,350 bis 0,450%, (2) um 0,1% schwankend. Zur Bestimmung des Calciums im Blute diente die Methode nach *de Waard*, bei der die Grenzwerte 9,5—11,5 mg-% Ca, Mittelwert 10,5 mg-% Ca sind.

Die Untersuchungen konnten an 16 Kranken der inneren und dermatologischen Abteilung des Krankenhauses ausgeführt werden, bei einem Teile war es möglich, die Untersuchungen ein oder mehrmals

zu wiederholen. Bei 12 Kranken handelt es sich um toxische Exantheme nach Serum, Neosalvarsan, Brom, Pyramidon usw., bei den anderen um Urticaria, um Acne vulgaris, um universelle Dermatitis, einmal mußte die Diagnose offen gelassen werden.

A.

*I. Toxische Exantheme.*

1. E. N, 27 Jahre. Lues. Nach 2,4 g Neosalvarsan Lichen-ruber artiges Salvarsanexanthem.

2. F. A., 20 Jahre. Lues, nach 2,4 g Neosalvarsan Salvarsanexanthem von typischem urticariellen Charakter.

3. M. W., 39 Jahre. Lues cerebrospinalis. Nach 1,05 g Neosalvarsan papulomakulöses Exanthem.

4. H. L., 39 Jahre. Lues. Tbc. cirrh. pul. utr. Nach 0,9 g Neosalvarsan masernähnliches Exanthem.

5. E. R., 34 Jahre. Vor 4 Monaten schwerstes Salvarsanexanthem; nach 0,1 Luminal papulös-makulöses Exanthem.

6. F. F. Grippe, Temperatur bis 39,4°. Nach 1,5 g Pyramidon klein bis mittelgroßfleckiges Exanthem.

7. M. K., 32 Jahre. Nach 3 g Pyramidon kleinmakulo-papulöses Exanthem.

8. F. K., 45 Jahre. Nach Veramon (unbekannte Dosis) kleinmakulo-papulöses Exanthem.

9. B. B., 24 Jahre. Nach Brom kleinpapulöses Exanthem.

10. F. H. Nach 2 g Aspirin urticarielles Exanthem.

11. R. B., 34 Jahre. Parkinsonismus nach Encephalitis epidemica. Nach 8 g Ung. cinereum kleinmaculo-papulöses Exanthem.

12. J. P. Diphtherie. 4000 Einh. Nach 4 Tagen großmakulöses Exanthem.

13. M. W., 70 Jahre. Urticaria.

B.

14. F. F., 23 Jahre. Lues. Acne vulgaris, die anfangs den Verdacht auf Salvarsanexanthem erweckte.

15. A. P., 55 Jahre. Dermatitis universalis e causa interna. (As. ?). Haut rot verfärbt, infiltriert, Follikel stark hervortretend.

16. F. H., 62 Jahre. Lokalisierter Pemphigus? Dermatitis herpetiformis? Lupus erythematodes?

Zusammenfassend können wir über die erhobenen Befunde sagen:

*1. Toxische Exantheme.*

Hgl. und Erythrocyten schwanken in normalen Grenzen, auch bei wiederholten Untersuchungen zeigten sich nur geringfügige Veränderungen, die nicht die Grenze des Physiologischen überschritten, keinesfalls aber auf Eindickung oder Verwässerung zurückzuführen sind. Soweit die Thrombocyten untersucht wurden, waren sie 2 mal extrem gesteigert (Nr. 1 und 10), sonst normal.

Die weißen Blutkörperchen betrugen mit 2 Ausnahmen (8600 und 13400) 4900—8000, wobei bei den meisten Befunden die Werte an der unteren Grenze der Norm lagen. Bei Wiederholung der Untersuchung fand sich einmal ein Ansteigen. Das Differentialblutbild zeigte in fast

allen Fällen eine Eosinophilie, manchmal sehr ausgeprägt bis 11%, die im Verlauf noch ansteigen kann. Bei Wiederholung der Untersuchung war ein Ansteigen der Lymphocyten zu verzeichnen, während die erste Untersuchung auf dem Höhepunkt des Exanthems, wie bei den anderen, meist eine Neutrocytose, manchmal nur angedeutet, aufdeckte. Einmal wurde eine ausgeprägte Monocytose gefunden.

Die S.G. der R.B. war 4 mal erhöht, — 2 mal bestand Grippe bzw. Tuberkulose, so daß diese Befunde bei der Beurteilung ausgeschaltet werden müssen —, 1 mal normal, sonst stets erniedrigt. Besonders aufmerksam machen möchten wir auf die Beobachtungen Nr. 5, 7, 9; hier hat es den Anschein, als ob die S.G., die extrem erniedrigt ist, im Laufe der Beobachtung langsam zur Norm zurückkehrte. Interessanterweise zeigt Nr. 5, daß die S.G. — hier 2 mm, vor $^1/_2$ Jahre 20 mm — schon vor dem Ausbruch des Exanthems erniedrigt sein kann, als Ausdruck von humoralen Veränderungen schon in der klinischen Inkubationszeit.

Die erniedrigten S.G.-Werte bei den wiederholten Untersuchungen sind nicht auf die angewandte Kalktherapie zurückzuführen — *Bachmann* und *Bahn* zeigten, daß intravenöse Kalkzufuhr eine Erniedrigung der S.G. herbeiführt —; sie beruhen vielmehr auf anderen, später zu erörternden Faktoren, da sie trotz Ca-Zufuhr im Verlaufe ansteigen.

Der Fibrinogengehalt des Blutes war außer einem Male, Nr. 7, wo eine Erniedrigung auf 0,13% bestand, immer erhöht; die Erhöhung schwankte innerhalb großer Grenzen 0,23%—0,65%. Bei fortlaufenden Untersuchungen, Nr. 5, 6, 8, 9, sank der Fibrinogenspiegel allmählich ab, außer bei einer Beobachtung Nr. 7, wo ein Ansteigen festgestellt werden konnte; allerdings zeigten die Werte ein starkes Schwanken.

Trotz erhöhtem Fibrinogengehalt war oft die S.G. erniedrigt, in 2 Beobachtungen sank der Fibrinogengehalt und die S.G. stieg an, Nr. 5 und 9, einmal Nr. 7, stiegen Fibringehalt und S.G. gleichsinnig an. Bei erhöhter S.G. war der Fibrinogengehalt immer vermehrt.

Die Albumine waren 2 mal innerhalb der normalen Grenzen, einmal erhöht, sonst bis stärkstens erniedrigt, bis auf 0,15 und 0,51%. Die Reihenuntersuchungen zeigten im weiteren Verlaufe einmal ein Absinken, Nr. 5, sonst ein Ansteigen, das meist zu erhöhten Werten führte. In der Mehrzahl der Untersuchungen sind die Globuline als normal zu bezeichnen, nur 3 mal zeigte sich eine Erniedrigung, wobei 1 mal (Grippe) keine eindeutige Beurteilung möglich ist.

Die Gesamtproteine sind durch das Verhalten der Albuminfraktion weitgehendst beeinflußt; dort, wo diese erniedrigt sind, zeigt sich eine, oft sehr beträchtliche, Verringerung.

Das normalerweise bestehende Verhältnis von Globulinen zu Albuminen 40 : 60 wurde nur 2 mal gefunden. Meistens herrschte auch eine relative Albuminverminderung, die dann in relative Albumin-

vermehrung umschlug. Einige Male war eine relative Globulinverminderung zu verzeichnen, die auch ab und zu absolut war.

Die Werte des Blutzuckers weichen nicht von der Norm ab; ob dem Sinken bzw. Steigen im weiteren Verlauf eine Bedeutung zukommt, können wir nicht entscheiden.

Nach den Beobachtungen über den Calciumgehalt des Serums können wir 2 Gruppen abteilen: 1. mit erhöhtem bzw. an der oberen Grenze der Norm liegenden, 2. mit erniedrigtem Calciumgehalt. In 2 Fällen, die je einer Gruppe angehören, war bei den späteren Untersuchungen ein Absinken zu verzeichnen, 2 mal blieb der Calciumgehalt ungefähr gleich. Bei erhöhtem Gehalt des Blutes an Calcium fanden sich meistens erniedrigte S.G.-Werte, — eine klinische Bestätigung des experimentellen Befunde von *Bachmann* und *Bahn*, *Murakami* und seinen Mitarbeitern —, und erniedrigte Albuminwerte, während bei verringertem Calciumgehalt ein entsprechendes Verhalten nicht zu bemerken war.

Die Werte für die Chloride im Blut waren mit einigen leichten Schwankungen im Bereiche des Normalen.

2. Bei Acne vulgaris fanden sich außer einer Lymphocytose und erhöhtem Fibrinogengehalt normale Werte. Bei Dermatitis universalis fanden sich die bei toxischen Exanthemen geschilderten Veränderungen, desgleichen bei einer unklaren Hautaffektion, wo aber noch eine starke Globulinverminderung vorhanden war.

Beim Vergleich der erhaltenen Werte mit den von früheren Autoren bei allergischen Phänomenen gefundenen ergibt sich, daß die Zahlen der weißen Blutkörperchen gut mit denen von *Nathan* übereinstimmen, während bei denen von *Mas y Mayo* und *La Barre* höchstens von einer gewissen Ähnlichkeit gesprochen werden kann. Die Verringerung der S.G. entspricht durchaus den von *Wittkower*, *Adelsberger* und *Rosenberg* bei Anaphylaxie erhobenen Befunden, wie sie auch die Angaben von *Mayr*, *Brach* und *Rhodin* erhärtet haben. Die Erhöhung der S.G. kann nach den Angaben von *Löhr* dem Zeitpunkt nach dem anaphylaktischen Schock entsprechen, wie auch die Zunahme der anfangs verringerten S.G. bei wiederholten Untersuchungen. *Groedel* und *Huberts* und *Callofettis* Angaben möchten wir uns nicht anschließen. Die Werte für Fibrinogen entsprechen den Befunden von *de Waele* und *Löhr* und *Löhr*, nicht aber den von *Wittkower* und *Adelsberger* und *Rosenberg*.

Das Verhalten der Serumproteine bei unseren Beobachtungen ist eine Bestätigung der Mitteilungen von *de Waele*, *Callofetti*, *Reymann*, *Bäcker* und *Korian*, nicht aber von *Wittkower* und *Zunz* und *La Barre*.

Ob die gefundenen Blutzucker- und Blutchloridewerte in die früher zitierten Schwankungen derselben einzureihen sind, möchten wir dahingestellt sein lassen.

Mit am wichtigsten sind die Veränderungen des Blutkalkes, die mit den Angaben von *Pulay* parallel laufen, wenn wir auch nicht so exorbitant hohe Werte gefunden haben. Die anderen Autoren haben bei den verschiedenen allergischen Phänomenen immer Erniedrigung des Kalkes gefunden, wie wir in einem Teil der Untersuchungen; da die Schwankungen des Calciumgehaltes des Blutes vom vegetativen Nervensystem mit abhängig sind (*Glaser*, *Kraus* und *Zondek* u. a.), können wir unsere Werte mit denen der anderen Autoren ohne weiteres als gleichsinnig (Erregung des vegetativen Nervensystems) und als gleich betrachten.

Beim Überblick über diesen kurzen Vergleich sieht man, daß die verschiedensten von uns gefundenen Veränderungen im Blute gebieterisch für die Einreihung der Toxikodermieen in das Gebiet der allergischen Phänomene sprechen. Absolute Übereinstimmung besteht aber nicht und zum Teil klaffen große Lücken. Dies ist auch nicht zu erwarten:

1. *Widal* hat darauf hingewiesen, daß bei Anaphylaxie die Veränderungen sofort und am stärksten sich finden, bei den anderen allergischen Phänomenen mehr oder längere Zeit nach den klinischen Symptomen und oft nur ganz kurze Zeit.

2. Alle Veränderungen des Blutes sind doch nur als Symptome, nicht aber als spezifisch zu betrachten.

Mit Berücksichtigung dieser Gründe sprechen unsere Beobachtungen für einen engen Zusammenhang zwischen Toxikodermieen und den anderen allergischen Phänomenen.

Das wechselnde Ergebnis der Wassermann-, Meinike- u. a. Reaktionen glauben wir auf Lipoid-, besonders Cholesterinverschiebungen, ähnlich wie bei den Proteinen und Elektrolyten, zurückführen zu müssen, wie sie *Billard* gefunden hat.

Ähnliche wie die von uns gefundenen Veränderungen im Blute sind bei Röntgen- und Höhensonnenbestrahlung beschrieben worden (*Herzfeld* und *Lubowski*, *B. Kuhlmann*, *Davis*, *Rothmann*, *Kroetz*, *Netzer*). Man kann dementsprechend bei Bestrahlungen an ähnlich wie bei allergischen Syndromen ablaufende Prozesse in der Haut denken, vielleicht die Erklärung der sogenannten multicellulären Wirkung der Strahlen.

---

Die in der erniedrigten S.G. sich ausdrückende pathologische Stabilisierung des Plasmas, die wir in der Mehrzahl gefunden haben, ist nicht auf protoinogene Einflüsse zurückzuführen — die stabilen Albumine gerade sind zugunsten der Globuline verringert und es besteht Fibrinogenvermehrung —, danach wäre eine beschleunigte S.G. zu erwarten; sie ist vielmehr in die nicht protoinogene, sondern ionogen (Ionenverschiebungen im Plasma) bedingten Kolloidstabilitätsstörungen von *Petschacher* und *Berger* einzureihen: siehe auch die Untersuchungen von *Georgi*, *Schade*, *Pauli* und *Handowsky*.

Die gefundenen Störungen im Calciumstoffwechsel sprechen für die ionogene (Störungen im gesamten elektrischen Milieu) Ursache der pathologischen Stabilisierung, wobei infolge der Ionenverschiebung eine Strukturänderung der Kolloide eingetreten ist, *Doerr*, *Hopmann*, *Sklarz* und *Jakobsohn* äußerten früher gleiche Gedankengänge.

Entsprechend den Verschiebungen im Blute müssen auch die Gewebselektrolyte, höchstwahrscheinlich zuerst die Zellaußen-, dann die Zellinnenelektrolyte, verändert sein, wobei die Gewebselektrolyte, entsprechend der Theorie der zellständigen reagierenden Substanz, primär beteiligt sind.

Nach den neueren Anschauungen spielen sich beim Menschen diese Prozesse größtenteils in der Haut ab, (siehe *Hoffmanns* Esophylaxie, infektiöse Exantheme, Lues), so daß es in ihr zu Bildung von Erythemen und Urticaria kommt.

Rein theoretisch könnte man sich folgende Vorstellung bilden: Das toxische Agens, ob als Molekül oder an Eiweiß des Plasmas gebunden (heterologes Eiweiß, *Nicolle* und *Cesari*) reagiert mit zellständigen Reaktionskörpern — ob in der Epidermis oder im Papillarkörper können wir vernachlässigen, wenn wir auch der letzten Ansicht zuneigen, daß nämlich die Capillarendothelien (Papillarkörper) vorzugsweise betroffen sind. — Die erste Reaktionsfolge ist vielleicht gemäß den Reagensglasversuchen in micellaren Eiweißflockungen zu suchen (*Pecci*, *Zunz* und *La Barre*). Hierbei entstehen nach *O. Müller*, *Parisius*, *Ricker*, *Ebbeke*, *Kämmerer*, *Lewis* und *Grand*, *Wirz* Zerfallsprodukte — ungenügend desamidierte aminosäureähnliche Körper, Histamin — und bedingen u. a. durch physikalische Veränderungen des Plasmas Zellreaktion, bestehend in einer kolloidalen Zustandsänderung der Zellgrenzmembran (*Kraus*, *Zondek*). Schwerwiegende physikalisch-chemische und chemische Veränderungen der Zelle (Protoplasmakolloide-colloidoclasie tissulaire *Widals*) und der Säfte (*Kritschewsky*) sind die Folge. Dieselben äußern sich in Änderungen der Elektrolyte und des osmotischen Druckes, in Dispersitätsänderungen und Permeabilitätserhöhung (*Petersen* und *Lewinsohn*), in Capillarerweiterung und Quellung usw. Es resultiert die Urticaria und das Exanthem.

Bei der reichen Versorgung der Haut mit vegetativen Fasern tritt eine Erregung des vegetativen Nervensystems sofort nach Eintreten der ersten oben geschilderten Veränderungen ein. Dies ist meist bei intracutanen Injektionen studiert worden, z. B. von *E. Hoffmann*, *Glaser*, *Ebbeke*, *Luithlen* und *Molitor*, *Brack*, *Gessler*, *Groer*, *W. Müller*, *E. F. Müller*, *Lasch* und *Perutz*, *F. Hoff* u. a.

Bei der Frage, ob es nur zu einer Reizung des Vagus kommt (*E. F. Müller* u. a.) oder des gesamten vegetativen Nervensystems (*F. Hoff* u. a.) möchten wir uns nach unseren Ergebnissen bei unseren Untersuchungen betreffs des Calciumsspiegels für letztere Ansicht entscheiden,

wie auch *Tinel* und *Santenoise*, *Schittenhelm* und *Tonietti* bei Anaphylaxie eine Gleichgewichtsstörung des vegetativen Systems mit starken Ausschlägen nach beiden Seiten — letztere sprechen allerdings von einem temporären Überwiegen des Vagus — gefunden haben.

Diese Gleichgewichtsstörung bewirkt wiederum, da die vegetativen Nerven nach *Kraus*, *Zondek* u. a. nur über die Elektrolyte wirken, eine erneute Veränderung der Elektrolyte und des kolloidalen Zustandes der Zellgrenzmembranen, dann aller Kolloide, so daß es zu einem sehr komplexen Vorgang kommt, von dem wir augenblicklich nur die Grundzüge wissen.

Ob die sympathischen Zentren beteiligt sind (*Bolten*, *Buschke* und *Ollendorf*), möchten wir dahingestellt sein lassen.


## *Zusammenfassung.*

1. An Hand von Blutveränderungen wie Eosinophilie, Lymphocytose, Kalkverschiebungen, Änderungen der Senkungsgeschwindigkeit, der Albumine, Globuline usw. wird auf einen engsten Zusammenhang zwischen Toxikodermieen und den anderen allergischen Phänomenen geschlossen.

2. Bei Toxikodermieen findet sich eine ionogen bedingte Stabilisierung des Blutplasmas (Ionogene Kolloidstabilitätsstörung).

3. Bei den Toxikodermieen kommt es zu einer Erregung des vegetativen Nervensystems, die wiederum zu Änderungen des Blutplasmas und der Zellen führt.


---

## Literatur.


[1]) *Steinbrinck, W.*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — [2]) *Schindera, M.* Inaug.-Dess. Breslau. — [3]) *Herrmann, E.*, Inaug.-Diss. Breslau. — [4]) *Morel-Lavellée*, Ann. de dermatol. et de syph. 1897, Nr. 7. — [5]) *Lewin*, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1893. — [6]) *Slepjahn, R.*, Inaug.-Diss. Bern 1898. — [7]) *Jadassohn, J.*, Die Toxikodermieen. Die deutsche Klinik am Anfang des 20. Jahrhunderts Bd. X, S. 2. — [8]) *Jadassohn, J.*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1680. — [9]) *Jadassohn. J.*, Med. Klinik 1925. S. 363. — [10]) *Kreibich*, Ref. über Ekzem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145**. — [11]) *Bloch*, Ref. über Ekzem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **145** hier siehe weitere Literatur. — [12]) *Doerr*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 937. — [13]) *Widal, Abrami* u. *Lermyer*, Presse méd. 1922, 385. — [14]) *Ravaul*, Ann. de dermatol. et de syph. 1913. — [15]) *Doerr*, Naturwissenschaften **12**. — [16]) *Hanslick, P. J.*, Journ. of the Americ. med. assoc. 1925, Nr. 24. — [17]) *Cluset, Kofmann* u. *Michaud, M.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**. [18]) *Bigwood, E. J.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**. — [19]) *Zunz, E.*, u. *J. la Barre*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**. — [20]) *Zolog, M.*, u. *R. Tirika*, Clujul. med. 1923, 69. — [21]) *Landsberg, M.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**, 37. — [22]) *Ramirez, M., A. V. Georges* u. *R. L. Moses*, Journ. of laborat. a. clin. med. **10**, 3. — [23]) *Wohlgemuth, J.*, Biochem. Zeitschr. **153**. — [24]) *Kritschewsky, J. L.*, u. *K. A. Friede*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **43**, 1. — [25]) *Brokmann, H.* u. *M. Protkowicz*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**. — [26]) *Groedel, F. M.*, u. *G. Hubert*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 1. — [27]) *Mas y Mayo, F.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **243**. — [28]) *Reymann, S. C.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **39**. — [29]) *Bäcker, St.*, u. *M. M. Korian*, Biochem. Zeitschr. **145**. — [30]) *Zunz, E.*, und *J. la Barre*, Arch. internat. de physiol **21**. 1923. — [31]) *Manwasing, W. H., R. E. Moses* u. *H. D. Marino*,

Journ. of immunbiolog. **8**. 1923. — [32]) *Adelsberger, L.*, u. *H. Rosenberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, 639. — [33]) *Löhr, W.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, 388. — [34]) *Löhr, W.*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **34**, 229. — [35]) *Kopaczewski*, Rev. de méd. 1922, Nr. 3/4. — [36]) *Widal, Abrami, Joltrain* u. *Brissaud*, Cpt. rend. des séances de l'acad. des sciences 25. VII. 1921. — [37]) *Widal, Abrami, Joltrain* u. *Brissaud*, Presse méd. 1922, 32. — [38]) *Wolf*, Schweiz. med. Wochenschr. — [39]) *Didier* u. *Philipp*, Presse méd. 1921, 48. — [40]) *Pagniez*, Presse méd. 1921, 46. — [41]) *Waele, H. de*, Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. 1921, 24. — [42]) *Müller H.*, Schweiz. med. Wochenschr. 1923, 10. — [43]) *Brack, W.*, Schweiz. med. Wochenschr. 1925, 48. — [44]) *Mendéléef, P.*, Arch. internal. de phys. 1923, 21. — [45]) *Coca, A.*, u. *R. Cooke*, Journ. of immunol. 1923, 3. — [46]) *Nicolle, M.*, u. *E. Cesari*, Ann. de l'inst. Pasteur. — [47]) *Mayr, J. E.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**. — [48]) *Nathan*, Verhandl. d. dtsch. Dermatol. Ges. XII. Kongreß. — [49]) *Rhodin, H.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, 691. — [50]) *Kylin, K.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**. — [51]) *Pulay, E.*, Stoffwechsel und Haut. Urban u. Schwarzenberg 1923. — [52]) *Pulay, E.*, Ekzem und Urticaria. Urban u. Schwarzenberg 1925. — [53]) *Pulay, E.*, Dsch. med. Wochenschr. 1926, 195. — [54]) *Urbach, E.*, u. *F. Simbandl*, Klin. Wochenschr. 1923, 34. — [55]) *Lewin* u. *Kahn*, Americ. journ. of the med. sciences 1921, 162. — [56]) *Brack, W.*, Klin. Wochenschr. 1925, 23. — [57]) *Hopmann, R.*, Klin. Wochenschr. 1925, 38. — [58]) *Berger, W.*, u. *L. Petschacher*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, 37. — [59]) *Berger, W.*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, 32. — [60]) *Petschacher, L.*, Wien. klin. Wochenschr. **37**, 48/49. — [61]) *Berger, W.*, u. *R. Untersteiner*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1924. — [62]) *Petschacher, L.*, *Dittmann*, u. *O. Galetze*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, 1/2. — [63]) *Knipping, H. W.*, u. *H. L. Kowitz*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **135**, 1/4. — [64]) *Starlinger, H. W.* u. *K. Harte*, Biochem. Zeitschr. **160**, 1/3. — [65]) *Bachmann, F.*, u. *K. Bahn*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, 1/2. — [66]) *Georgi. F.*, Klin. Wochenschr. 1925, 43. — [67]) *Handowsky, H.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925, 98. — [68]) *Glaser, F.*, Klin. Wochenschr. 1925, 33 u. 34. — [69]) *Zondek, S. G.*, Klin. Wochenschr. 1925, 17 u. 19. — [70]) *Luithlen* u. *R. Molitor*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **108**. — [71]) *Lewis, Th.*, u. *R. Grand*, Heart **11**. — [72]) *Gessler, H.*, Klin. Wochenschr. 1923, 25. — [73]) *Groer, Fr. von*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 31/32. — [74]) *Murakami, Junishi* u. *Tahashi-Yamaguchi*, Ann. de méd. **15**, 4. — [75]) *Lehner, E.*, Wien. med. Wochenschr. **73**, 36 u. **74**, 17. — [76]) *Savini, E.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**. — [77]) *Tinel, J.*, u. *D. Santenoise*, Journ. méd. franc. **11**, 3. — [78]) *Tinel, J.*, u. *D. Santenoise*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **39**, 11. — [79]) *Lasch, F.*, u. *A. Perutz*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **48**, 3/5. — [80]) *Hoff, F.*, Med. Klinik 1924, 38. — [81]) *Hoff, F.*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 6. — [82]) *Müller, W.*, Münch. med. Wochenschr. 1923, 36. — [83]) *Petersen, W.*, *S. A. Levinson*, Journ. of immunol. 1923, 8. — [84]) *Jakobsohn* u. *Sklarz*, Med. Klinik 1921, 44. — [85]) *Wirz, F.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **146**, 2. — [86]) *Tonietti, F.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**. — [87]) *Königsfeld, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**. — [88]) *Bolten, S. C.*, Ab. a. d. Geb. d. Neurol. **31**. 1925. — [89]) *Buschke, A.*, u. *H. Ollendorf*, Dermatol. Wochenschr. 1925, 44. — [90]) *Kämmerer, H.*, Münch. med. Wochenschr. **24**, 15. — [91]) *Müller, O.*, Die Capillaren usw. Stuttgart: Enke 1925. — [92]) *Parisius*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921, 72. — [93]) *Ricker*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1921, 25. — [94]) *Heubner*, Klin. Wochenschr. 1923, 43. — [95]) *Ricker, G.*, Pathologie als Naturwissenschaft. Springer 1924. — [96]) *Davis*, Med. journ. a. record 1925, 4. — [97]) *Kuhlmann*, Strahlentherapie **19**, 5. — [98]) *Herzfeld, E.*, u. *H. R. Schinz*, Strahlentherapie **15**. — [99]) *Kroetz, Ch*, Klin. Wochenschr. 1925, 14. — [100]) *Netzer, F.*, Strahlentherapie **20**. — [101]) *Billard, G.*, Journ. méd. franc. **11**, 3.

(Aus der Akademisch-Medizinischen Klinik der Militär-Medizinischen Akademie zu Leningrad. — Vorstand: † Prof. Dr. Akademiker *N. J. Tschistowitsch.*)

# Zur Frage der Autohämoagglutination.

Von

Dr. med. **W. D. Wyschegorodzewa.**

*(Eingegangen am 4. Mai 1926.)*

Da das Auftreten der Autohämoagglutination beim Menschen eine sehr seltene Erscheinung ist, halte ich für interessant, den folgenden Fall mitzuteilen, der in der Akademisch-Medizinischen Klinik zur Beobachtung gekommen ist.

Patient B. P., 46 Jahre alt, ist am 21. XI. 1925 mit Klagen über Schwäche und einen dumpfen Schmerz im rechten Hypochondrium aufgenommen.

Bezieht den Anfang seiner Erkrankung zum Jahre 1923, da er seit dieser Zeit begann, sich schwach zu fühlen und ein Gefühl der Schwere im Epigastrium zu verspüren; er suchte einen Arzt auf, der eine Lebervergrößerung festgestellt hatte. Trotz des Unwohlseins setzte Pat. seine Berufstätigkeit (als Bracker einer Seilfabrik) fort, indem er bis November 1924 die ärztliche Hilfe in der Ambulanz aufsuchte. Als ikterische Hautfärbung auftrat und der Schwächezustand so weit fortschritt, daß er nicht imstande war zu arbeiten, wurde er in den Kurort zu Sestroretzk geschickt, wo er 1 Monat verbrachte und soweit hergestellt wurde, daß er zu seiner Fabrikarbeit zurückkehren konnte, obgleich er sich doch nicht ganz wohl fühlte. Im Juni 1925 trat wieder eine Verschlimmerung ein: Es traten starke Schmerzen im rechten Hypochondrium auf, welche mit einer Zunahme des Ikterus zusammenfielen und ihn auf einige Tage bettlägerig machten. Dann ließen die Schmerzen nach bis zum Monat November, als sie wieder exacerbierten und ihn die Klinik aufzusuchen veranlaßten. Pat. ist Bauer des Gouvernements Pskow, lebte bis zum Jahre 1910 im Dorfe, dann kam er nach Leningrad und fand Beschäftigung auf der Seilfabrik, wo er bis zur Zeit arbeitet. Bis zur vorliegenden Erkrankung litt er an keinen Krankheiten mit Ausnahme des Ileotyphus im Jahre 1900 und der Cholera 1911. Venerische Krankheiten negiert er, genießt Alkohol in mäßiger Weise. Seit seinem 18. Lebensjahre verheiratet, hatte 8 Kinder, aber sie starben alle im Alter bis zu 1 Lebensjahre, da sie schwächlich waren. Seine Frau ist gesund. Der Vater des Pat. starb im Alter von 65 Jahren an der Pneumonie, die Mutter 59 Jahre alt. In der Familie waren 12 Kinder, von denen 7 im Alter bis zum 3. Lebensjahre starben, 1 ist getötet und 4 am Leben und gesund.

Bei der Besichtigung fällt Abmagerung und schmutzig-gelbe Hautfärbung auf. Keine Kratzspuren. Skleren ikterisch, Schleimhäute blaß. Periphere Lymphdrüsen impalpabel. Puls 70, von befriedigender Anfüllung. Herz und Lungen o. B. Die obere Lebergrenze an der Mamillarlinie von der 5. Rippe, der untere Rand ragt um 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens hervor. Die Leber ist glatt, von fester Konsistenz, etwas schmerzhaft bei der Palpation. Milz bei tiefem Atmen tastbar. In der Bauchhöhle läßt sich keine Flüssigkeit bestimmen. Im Harn keine pathologischen Bestandteile, Urobilin ausgenommen (nach *Schlesinger* — 72,25 mg).

Während der Beobachtungszeit vom 22. XI. bis zum 31. XII. 1925 blieb die Temperatur normal. Der Puls schwankte um 60—70. Körpergewichtszunahme von 55 bis 57 Kilo. Harnmenge von 600—1750, spez. Gewicht 1015 bis 1021. Bei wiederholten Harnanalysen sind Gallensäuren und Bilirubin keinmal festgestellt, Urobilin fand man stets vor. Faeces die ganze Zeit normal gefärbt.

Die ersten Versuche der Blutuntersuchungen blieben erfolglos: das aus dem Blutgefäß herausgelassene Blut fiel beinahe sofort der Autohämoagglutination anheim. Es war unmöglich, die Erythrocyten zu zählen, da in den üblich angewendeten Verdünnungsmitteln sie sofort zu Häufchen agglutinierten, weshalb die Mischung eine grobkörnige Suspension vorstellte. Das Hinzufügen einer Lecithinlösung hemmte die Agglutination nicht. Ebenso war es unmöglich, die Resistenz nach *Widal* zu bestimmen, da die Citraterythrocyten am Boden des Zentrifugiergläschens sich zu einem kompakten Klümpchen zusammenballten. Das defibrinierte Blut verlor auch nicht diese Eigenschaft. Da in der Literatur Angaben vorhanden sind, daß die Autoagglutination bei niedriger Temperatur beobachtet wird und bei der Körpertemperatur verschwindet (*Eisenberg*, *Landsteiner*, *Ascoli*, *Schamow* und *Jelanski*), vermischten wir bei weiteren Untersuchungen das Blut mit gewärmten Flüssigkeiten und führten alle Untersuchungen bei der Temp. 37° aus. Es erwies sich wirklich, daß beim Erwärmen das Blut diese Eigenschaft verliert und sie wieder beim Abkühlen erhält. Außerdem gelang es noch zu bemerken, daß deplasmierte Citraterythrocyten (sogar im kühlen Zustande), welche im Blutschrank niederschlagen, nicht agglutinieren, wenn sie vorher mit warmer physiologischer Lösung durchspült sind. Die Blutzählung (Erythrocyten auf einem Wärmetischchen) gab folgende Resultate: Hb. nach *Sahli* 65% Er., 2 400 000 L., 9500, N. 67%, L. 31%, Mono. 2%. Anstrichpräparate ließen sich nur bei sehr schnellem Anstrich an vorgewärmten Objektgläsern erhalten. Es gelang nicht, die Blutplättchen nach *Tonio* zu zählen, da in der Mischung mit $MgSO_4$ eine rasche Agglutination zustande kam, in den üblichen Anstrichpräparaten begegnete man ihnen von 16—40 im Gesichtsfelde. Die Gerinnung nach *Bürcker* in normalen Grenzen (Beginn 4,5 Min., Ende 9 Min.).

Die osmotische Resistenz wurde an den Erythrocyten mit vollem Blute und an den ausgespülten Erythrocyten bestimmt. Im 1. Fall 19. XII. war sie 0,48—0,38, im 2. einmal am 29. XII 0,7—0,42, das andere Mal am 13. I. 0,56—0,40. Diese Nichtübereinstimmung der Resistenz des vollen Blutes und der deplasmierten Erythrocyten vermerkten schon *Widal*, *Abrami* et *Brulé* bei Kranken mit erworbenem hämolytischen Ikterus. Wenn sie Vollblut anwandten, erhielten sie normale Resistenz mit Beginn der Hämolyse bei 0,46, mit deplasmierten Erythrocyten unabhängig vom Charakter der antikoagulierenden Lösung und unabhängig davon, ob die Erythrocyten abgespült waren, begann

die Hämolyse in der Lösung 0,6 NaCl. Bei anderen Erkrankungen beobachteten die Autoren eine solche Nichtübereinstimmung niemals. Die Bestimmung des Hämoglobinumsatzes bei unserem Kranken am 29. XI. bestätigte das Vorhandensein einer gesteigerten Hämolyse. Dafür sprechen der hohe Gehalt des Bilirubins (0,05 statt 0,01%) und des Urobilins (0,034 statt 0,005%) im Duodenalsafte und ein verhältnismäßig hoher Urobilingehalt in den Faeces (0,37 nach *Adler*). Gleichzeitig beobachtete man auch eine reichliche Urobilinausscheidung durch den Harn (0,072 nach *Schlesinger* statt 0,002), weswegen der Koeffizient des Verhältnisses des Urobilins des Harns zu dem in den Faeces gesteigert war ($K = {}^1/_5$, normal ${}^1/_{16}-{}^1/_{30}$), was nach *Adler* und *Sachs* auf die Verringerung der urobilinzerstörenden Leberfunktion hinweist. Die folgende Analyse der Faeces am 13. I. 1926 gab noch eine höhere Zahl der 24stündigen Menge des Faecalurobilins = 1,0, das Urobilin Harns nahm auch zu (0,12), aber in geringerem Maße, weshalb der Koeffizient sich verringerte $K = {}^1/_9$, was man nach *Adler* als eine Besserung der Leberfunktion zu betrachten hat. Im Blute sind gleichzeitig Anämie, Abnahme der Resistenz und eine Steigerung des Bilirubins im Serum (12,5 nach *Herzfeld*) konstatiert. Die Reaktion *v. d. Berghs* fiel als nicht direkt und verlangsamt aus.

Nach Verordnung von Sol. Kali jodati besserte sich der Zustand des Patienten, die Erythrocytenmenge steigerte sich bis 4 200 000, Hb. bis 75%, die Resistenz bis 0,56—40. Der Bilirubingehalt im Blute fiel bis zur Norm (6,5 nach *Herzfeld*).

Infolge der prägnant ausgeprägten Autoagglutination war es interessant zu bestimmen, zu welcher Gruppe der Kranke gehört und wie sein Serum auf die Erythrocyten normaler Menschen wirkt. Es erwies sich, daß die Erythrocyten des Kranken durch die Sera der I., II. und III. Gruppe agglutiniert werden (*Jansky*). Das Serum der IV. Gruppe stand uns nicht zur Verfügung, und ein Versuch mit ihm konnte nicht angestellt werden. Am intensivsten und schnellsten erhielt man die Reaktion mit dem Serum der II. Gruppe, weniger prägnant und später mit der I., und am spätesten und am schwächsten mit der III. Die Reaktion von *Vincent* wurde angestellt. Das Serum des Kranken selbst agglutinierte die Erythrocyten aller drei Gruppen in ziemlich beträchtlichen Verdünnungen:

| Erythrocyten | Serum des Kranken | Agglutination |
|---|---|---|
| I | 1 : 80 | ++ |
| II | 1 : 40 | ++ |
| III | 1 : 80 | ++ |
| des Kranken | 1 : 1600 | +++ |

Somit kann Patient zu keiner von den uns bekannten 4 Blutgruppen gerechnet werden. Das Fehlen des spezifischen Gruppencharakters ist

auch von *Schamow* und *Jelanski* vermerkt, welche die Erscheinung der Autoagglutination bei hypertrophischer Lebercirrhose beobachteten. Es lenkt die Aufmerksamkeit auf sich das hohe Titre des Serums: Isoagglutinine besitzen gewöhnlich ein schwaches Titre, das nicht 1:30 übersteigt.

Nachdem die Reagenzgläschen eine halbe Stunde im Thermostat gestanden hatten, konnte man in allen Hämolyse entdecken, wobei es interessant ist, daß sie in jenen Verdünnungen prägnanter war, in welchen schon keine Agglutination vorlag. Das stimmt mit den Beobachtungen von *Citron* und *Klein* überein. Der erste Autor erhielt, indem das Kaninchenserum eines Tieres, welches mit Hühnererythrocyten immunisiert war, mit den letzteren vermischt wurde, eine starke Agglutination beim Fehlen der Hämolyse. *Klein* vermerkte, daß das Extrakt des Pankreas, welches mit Erythrocyten vermischt, die mit einem entsprechenden Serum agglutiniert waren, sie gewöhnlich nach einigen Minuten zerstört, auf dieselben viel schwächer und langsamer wirkt. Somit sind im Serum des Kranken außer den Auto- und Isoagglutininen auch Auto- und Isohämolyse entdeckt worden. Das wurde noch nach *Widal* und *Weissenbach* nachgeprüft: Man nahm 3 Reihen von Reagenzgläschen zu 6 in jeder. In 2 sind zu 20 Tropfen des Serums des Kranken, in 2 zu 20 Tropfen des Serums eines Gesunden und in 2 zu 20 Tropfen physiologischer Lösung gegossen. In jedes aus der 1. Reihe fügte man zu 1 Tropfen der Suspension der Erythrocyten des Kranken hinzu, in jedes aus der 2. Reihe zu 1 Tropfen der Suspension vom Gesunden der III. Gruppe, und in jedes aus der 3. Reihe zu 1 Tropfen der Suspension eines Gesunden II. Gruppe. Alle Reagenzgläschen wurden auf eine halbe Stunde in den Brutschrank gestellt, abzentrifugiert, die Flüssigkeit entfernt und die Erythrocyten mit physiologischer Lösung ausgewaschen. In das 2., 4. und 6. Reagenzglas fügte man zu 15 Tropfen physiologischer Lösung 5 Tropfen frischen normalen Serums (welches das Komplement enthält), in das 1., 3. und 5. zu 20 Tropfen der physiologischen Lösung hinzu, dann wurden alle auf eine halbe Stunde ins Thermostat gestellt.

| | Erythrocyten des Kranken | Hämolyse | Erythrocyten III | Hämolyse | Erythrocyten II | Hämolyse |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Serum des Kranken | desgl. | ++ | desgl. | + | desgl. | + |
| desgl., + Alexin . | „ | ++ | „ | + | „ | + |
| Serum des Gesunden | „ | — | „ | — | „ | — |
| desgl., + Alexin . | „ | + | „ | — | „ | — |
| physiologische Lösung | „ | — | „ | — | „ | — |
| desgl., + Alexin . | „ | — | „ | — | „ | — |

Daraus ersieht man, daß das Serum des Kranken eine sensibilisierende Substanz enthielt, welche energisch auf die eigenen Erythrocyten, schwächer auf die Erythrocyten anderer Gruppen wirkte.

Das Fehlen der spezifischen Gruppenagglutination gegen die bekannten 4 Gruppen, welches auch von anderen Autoren (*Fahraeus*, *Landsteiner*, *Ascoli*) bemerkt ist, veranlaßte sie, die Autoagglutination mit der Bildung der Geldrollen zusammenzustellen, welche nach *Lattes*, *Schneider* und *Hirszfeld* eine Pseudoagglutination vorstellt, da sie mit jeder Suspension der Zellen in einem serösen Medium zur Beobachtung kommen kann und von physikalisch chemischen Eigenschaften der Flüssigkeit abhängt. Dabei spielt eine große Rolle der osmotische Druck, der einerseits mit Schwankungen des Ionengleichgewichts verbunden ist, der von der Gesamtsumme und dem partiellen Gehalt der gelösten Salze abhängt, andererseits aber mit dem Gehalt an hochmolekularen dispersen Bestandteilen des Mediums (Harnstoff, Zucker) zusammenhängt. Außer diesen Komponenten haben auch die kolloiden Substanzen des Plasmas eine Bedeutung, zu denen Eiweißstoffe (Albumine, Globuline), Lipoide (Cholesterin) und Fette gehören.

In unserem Fall können wir das beobachtete Phänomen mit der Störung des physikalisch-chemischen Gleichgewichts verknüpfen. Erstens trat es nur bei der Abkühlung ein, welche eine Veränderung in den Zustand der Kolloide bringt, zweitens beobachtete man eine Veränderung im Gehalte der Kolloidalstoffe: Eine Abnahme der Cholesterinmenge (0,9 nach *Authenriet-Funk*), und eine Abnahme des Globulins und Albumins im Plasma. Bei den fraktionierten Niederschlägen mit schwefelsaurem Ammonium (Dr. *Galwialo*) fand man 2,6% des Albumins (Norm = 4,5%) und 1,4% Globulin (Norm = 3,1%). Der Eiweißkoeffizient (Verhältnis des Albumins zum Globulin) ist gestört: statt 1,45 ist er = 1,8. Hier finden wir freilich nicht eine Verschiebung nach der Seite der Globuline, der eine große Bedeutung *Fahraeus*, *Linzenmeier* und *Höber* zuschreiben, als ein Moment, welches die negative Ladung der Erythrocyten verringert und ihr Zusammenkleben befördert, aber dennoch können wir von der Störung des kolloidalen Gleichgewichts des Plasmas reden. Wenn nun aber die Agglutination nur von dieser Ursache abhinge, müßte das Serum des Kranken auch die Erythrocyten Gesunder in demselben Grade agglutinieren wie die eigenen, indessen agglutinieren die Erythrocyten Gesunder in der Verdünnung 1 : 30, während die eigenen in der Verdünnung 1 : 1600.

Die Unmöglichkeit, den Kranken einer von den 4 bekannten Gruppen zuzurechnen, spricht noch nicht zugunsten der Pseudoagglutination, da es möglich ist, daß neben Agglutininen AB mit entsprechenden Agglutinogenen ab, noch andere existieren. Diese Annahme haben *Guthrie* und *Huck* ausgesprochen, welche zulassen, daß ein Agglutinin C existiert mit dem entsprechenden Agglutinogen, da sie 2 Kranken begegneten, deren Blut nicht zu irgendeiner der 4 Gruppen zugerechnet werden konnte. Sie nehmen außer den früheren noch 2 Gruppen an. *Vorschütz* meint auch, daß eine 5. Gruppe existiert, zu der die Sera der

an Tbc., Carcinom und an einigen entzündlichen Leiden Kranken gehören, die wegen des hohen Gehaltes an Globulin die Erythrocyten beliebiger Ladung agglutinieren können.

Außer der Agglutinine enthielt das Serum des Patienten Auto- und Isolysine, und seine Erythrocyten wiesen eine herabgesetzte Resistenz zur normalen Sera auf, da sie sich als sensibilisiert erwiesen. Das Serum des Kranken wirkte auch sensibilisierend auf die Erythrocyten Gesunder. Auf Grund des Dargestellten können wir der Ansicht sein, daß unser Patient am Ikterus vom hämolytischen Typus mit Vorhandensein von Hämolysinen im Blute leide.

Fast alle wenig zahlreichen Fälle der Autoagglutination, die in der Literatur beschrieben sind, wurden bei Lebercirrhosen beobachtet (*Hayem*, *Klein*, *Togunowa*, *Schamow* und *Jelanski*) und bei hämolytischen erworbenem Ikterus (*Widal*, *Abrami* et *Brulé*). *Clough* und *Richter* vermerkten dies Phänomen bei einem schweren Herzkranken, und *Kligler* bei einer Schwangern, die an Anämie auf dem Boden hämorrhoidaler Blutungen litt. Nach den Angaben französischer Autoren spielt in der Pathogenese erworbener hämolytischer Iktera Lues eine große Rolle. Bei Lues sind Iktera mit Vorhandensein von Hämolysinen im Blute beschrieben (*Gaucheret* et *Giroux*). *Donath* und *Landsteiner* fanden im Serum einiger progressiver Paralytiker Hämolysine von denselben Eigenschaften wie auch bei paroxysmalen Hämoglobinurikern, in deren Anamnese oft Syphilis vermerkt wird. Bei unserem Kranken spricht die Anamnese zugunsten der luetischen Ätiologie (früher Tod aller Kinder). Die *Wassermann*sche Reaktion gab kein Resultat infolge der Bindung des Serums selbst, die Reaktion *Sachs-Georgi* + +. Die Annahme von Lues hat sich ex juvantibus bestätigt, da mit der Verordnung der Sol. Kali jodati der Zustand des Kranken sich rasch zu bessern begann,

Ich halte es für meine Pflicht, meinen Dank Dr. *M. J. Galwialo* für die von ihm ausgeführte Bestimmung der Ca-Menge sowie der Albumine und Globuline im Blute des Kranken im Laboratorium der physiologischen Chemie an der Militär-Medizinischen Akademie, auszusprechen.

## Literatur.

*Schamow, W. N.* und *N. N. Jelanski*, Novyj chirurgiceskij archiv 1923, S. 565. — *Togunowa A. I.*, Klinitscheskaja medicina 1922, Nr. 2. — *Bordet*, Ann. de l'inst. Pasteur **13**. — *Eisenberg*, Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 42. — *Klein*, Wien. klin. Wochenschr. 1902, S. 413 und Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 716. — *Landsteiner*, Wien. klin. Wochenschr. 1901, S. 1132. — *Donath* und *Landsteiner*, Zeitschr. f. klin. Med. **58**. 1906. — *Schneider*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 30 und 50. — *Schiff*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 16. — *Zielke*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 41. — *Hirszfeld* und *Zborowski*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 24. — *Vorschütz*, Zeitschr. f. klin. Med. **96**. 1923. — *Widal, Abrami* et *Brulé*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **24**, 1351. 1907. — *Guthrie* and *Huck*, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **29**, 86. 1918. — *Kligler*, Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, 1195. 1922.

(Aus dem Klinischen Sanatorium „Semaschko“ der zentralen Kurorteverwaltung, Eupatoria [Krim]. — Direktor: Prof. *Schenk.*)

# Über die Blutzellen nach Norris-Lebedeff-Fahraeus, über die Reversion der Hämolyse, Helio-Hämolyse u. Helio-Erythrolyse, Helio- und Thermo-Resistenz der roten Blutzellen, sowie über die praktischen Probleme, welche mit diesen Erscheinungen verbunden sind.

Von

**Dr. Alexei Egoroff,**

Konsultant der klinischen Sanatorien.

Mit 7 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 18. Mai 1926.)*

Der Anwendung der Strahlen der künstlichen Lichtquellen, sowie insbesondere den natürlichen Sonnenstrahlen wird heutzutage eine große Bedeutung, wie bei der Vorbeugung so auch bei der Behandlung der verschiedensten Erkrankungen beigemessen. Die Bevölkerung kommt der Heliotherapie mit großem Vertrauen entgegen, ja nicht selten geht der Glaube an die Allheilwirkung der Sonnenstrahlen zu weit, so daß eher Schaden als Nutzen entsteht.

Bei der Dosierung der Sonnenbäder richtet sich der Arzt hauptsächlich nach seiner klinischen Erfahrung; nur wenige objektive Symptome kommen ihm dabei zu Hilfe. Während wir mit genügender Genauigkeit die Ausstrahlung der verschiedenen Lichtquellen quantitativ messen können und uns sogar über die Qualität derselben, ihre Wellenlänge und das Verhältnis der verschiedenen Strahlengattungen untereinander ein Urteil zu bilden vermögen, lassen alle unsere Methoden zur Bewertung der Einwirkung der verschiedenen Lichtquellen auf den menschlichen Organismus noch recht zu wünschen übrig. Zwar darf als festgestellt betrachtet werden, daß eine strenge Teilung der Strahlen nach ihrer Einwirkung auf den Organismus in chemische (kurzwellige), sichtbare und Wärmestrahlen (langwellige) nicht durchgeführt werden kann, da allen diesen Strahlen bei entsprechenden physikalischen und biologischen Bedingungen dieselbe Wirkung zukommen kann. Jede Energiegattung kann schon rein physikalisch in eine andere übergehen, die biologischen Eigenschaften der lebenden

Gewebe tragen noch dazu bei. Andererseits ist aber die unmittelbare Wirkung der Strahlen von verschiedener Wellenlänge auf die Zellen dennoch verschieden.

Bei der Benutzung der Strahlen zwecks Vorbeugung und Behandlung von verschiedenen Erkrankungen tritt das Bedürfnis nach einer mehr oder minder exakten biologischen Dosierung in den Vordergrund. Bei der Bewertung und der Kontrolle der Dosierung können wir zwei Wege einschlagen, die ihrem Wesen nach parallel verlaufen und in ihren Endresultaten einander ergänzen. Einerseits können wir die Energie der Lichtquelle in bestimmten Einheiten genau messen, wobei wir selbstverständlich auch die Entfernung, sowie die anderen Bedingungen der Lichtquelle selbst und des bestrahlten Objektes in Erwägung ziehen, andererseits suchen wir den günstigen oder ungünstigen Einfluß der auf diese Weise gemessenen Energie auf den Organismus zu schätzen. Dieser letzte Weg scheint ein langer und ziemlich komplizierter zu sein, da wir nach Aussage der Physiker noch nicht über genaue Kenntnisse selbst der rein physikalischen Beziehungen zwischen den verschiedenen Strahlengattungen und den verschiedenen Geweben geschweige denn der biologischen Beziehungen verfügen. Einstweilen ist uns ein rein biologischer Weg zugänglich, da er in kürzerer Zeit zu praktisch wichtigen Ergebnissen führen kann; selbstverständlich müssen aber auch die Forschungen in der ersten Richtung fortgesetzt werden.

Auf dem Gebiete der biologischen Schätzung sind bereits nennenswerte Resultate erreicht worden. Es werden sogar gewisse biologische Einheiten (die ,,Bio''einheit Dahlfelds u. a.) bestimmt. Die unmittelbare praktische Bedeutung derartiger Methoden und Meßeinheiten ist nicht zu bezweifeln. Gleichzeitig aber gestatten manche dieser Schätzungsmethoden kein Urteil über die individuelle Reaktion des Organismus auf die Lichteinwirkung. Die ungünstige Wirkung der Sonnenstrahlen auf den kranken Organismus bei den verschiedenen Stadien eines aktiven Prozesses, z. B. einer beginnenden Lungentuberkulose, (die schweren Formen eignen sich überhaupt nicht für Heliotherapie) kann nicht durch eine Schätzung des Sonnenerythems ausgedrückt werden, da diese Meßmethode nicht den gesamten biologischen Zustand widerspiegelt.

Die Methoden der biologischen Schätzung bestehen darin, daß wir ungeachtet der Strahlenintensität und der Zusammensetzung des Spektrums einer bestimmten Lichtquelle verschiedene Reaktionen des Organismus bewerten, indem wir unter ihnen günstige und ungünstige unterscheiden. So wird z. B. eine Temperaturerhöhung bei einem Tuberkulösen nach dem Sonnenbade als ungünstige Wirkung eingeschätzt; demnach muß die Dosierung und die Art der Anwendung, welche eine

derartige Temperaturerhöhung zur Folge hatte, geändert werden, oder es müssen die Sonnenbäder sogar überhaupt aus dem Behandlungsplan ausgeschlossen werden. Wenn wir eine Reihe biologischer Reaktionen unmittelbar nach der Prozedur oder nach einer gewissen Anzahl von Lichtbädern beobachten, so werden wir darunter solche finden können, welche uns sofort nach einer Prozedur ein Urteil über die Richtigkeit der Dosis gestatten, d. h. uns aussagen, ob die Dauer und Intensität der Strahlenwirkung etwa zu groß gewesen seien oder im Gegenteil noch vergrößert werden müßten. Der Vorteil dieser Methoden besteht darin, daß wir uns auf diese Weise die unmittelbare quantitative und qualitative Messung der strahlenden Energie ersparen. Mit der Zeit könnten wir, von den biologischen Bewertungsmethoden ausgehend und unsere Kenntnisse über die Quantität und über das Wesen der Lichteinwirkung erweiternd, zu einer genauen Messung in physikalischen Einheiten übergehen, welche schon während der Prozedur selbst genau festzustellen sein werden. Das wäre besonders für die Sonnenstrahlen von größter Wichtigkeit. Wenn wir eine künstliche Lichtquelle benutzen, so ist uns in den meisten Fällen ihr Spektrum genügend bekannt; der Abstand der Lampe von dem zu beleuchtenden Objekt kann willkürlich gewählt werden. Dem Zustand der zwischenliegenden Luftschicht kommt infolge ihrer geringen Ausdehnung keine größere Bedeutung zu, und dennoch kann die Zusammensetzung und die Quantität der Strahlung entsprechend der Arbeitsdauer der Lampe großen Schwankungen unterliegen; doch alle derartigen Veränderungen können leicht gemessen werden.

Schwer ist die Aufgabe der Messung der Energie der Sonnenstrahlen. Infolge des verschiedenen Sonnenstandes über dem Horizont, der verschiedenen Entfernung der Sonne von der Erdoberfläche, und — was in erster Linie in Betracht zu ziehen wäre — der bei weitem nicht gleichbleibenden Zusammensetzung der Atmosphäre — wie der Sonnenso auch insbesondere der Erdatmosphäre, ändert sich das Sonnenspektrum in quantitatver und qualitativer Hinsicht, und zwar nicht nur im Laufe des Tages, sondern nicht selten schon im Laufe einer Stunde. Aus diesem Grunde wäre es besonders wichtig, die günstigen und ungünstigen biologischen Reaktionen festzustellen zu können.

Eine große Bedeutung in dieser Richtung, d. h. bei der Schätzung der biologischen Reaktionen muß den Blutuntersuchungen zukommen, selbstverständlich bei richtiger Fragestellung. Wie jetzt schon zur Genüge bekannt, ist das Blutsystem aufs engste mit dem Leben aller unserer anderen Organsysteme verbunden. Infolgedessen reagiert das Blutbild in sehr feiner Weise auf die Funktionsänderungen des Organismus sowie auf äußere Reize, welche unmittelbar auf den Organismus einwirken. Gegenüber der Strahlenenergie muß diese Eigenschaft des

Blutes in besonders starkem Maße hervortreten, da ja die Strahlen außer dem Einfluß auf das Blut auf dem Wege über verschiedene andere Organe, z. B. über die Haut, auch zweifellos eine unmittelbare Einwirkung auf das Blut ausüben können, da ja das flüssige Blut mit seinen Formelelementen in den Hautcapillaren stets ausgewechselt wird.

Es ist vielfach hervorgehoben worden, daß der Haut nicht nur die Bedeutung eines Organes mit äußerer Sekretion, sondern auch diejenige einer innersekretorischen Drüse zukommt. Das unter dem Einfluß des Lichtes produzierte Sekret geht ins Blut über und tritt auf diese Weise in Beziehung zu anderen zentralen Organsystemen sowie zu den zentralen blutbildenden Organen. Es könnte in diesem Zusammenhange auch die Aktivierung des Hautcholesterins unter dem Einfluß der Sonnenstrahlen erwähnt werden, wobei auch neue Körper ins Blut übergehen[14]). Bekanntlich besteht der Mechanismus der Reiztherapie darin, daß gewisse Substanzen, welche ins Blut gelangen oder sich in demselben unter dem Einfluß des aktiven Faktors dieser Therapie bilden, im ganzen Organismus kreisen und die Tätigkeit der verschiedenen Organe anregen.

Eine große Bedeutung scheint in dieser Hinsicht den roten Blutkörperchen zuzukommen. Dieselben sind Träger des Hämoglobins, einer funktionell äußerst wichtigen Substanz. Wie ich weiter auszuführen beabsichtige, sind wir noch nicht vollständig im klaren darüber, in welchem Zustand sich das Hb. in den Er. befindet, und wie eng es mit dem Leben dieser Zellen verbunden ist. Wir wissen, daß das Hb. sich schon in den Lungen gierig mit dem Sauerstoff der Luft verbindet und ihn an die Gewebe abgibt; wir wissen auch, daß fortwährend ein Hämoglobinverlust stattfindet, welcher unter Umständen größer oder geringer zu werden vermag. Unsere Blutuntersuchungen nach Heliotherapie überzeugten uns von der großen praktischen Bedeutung derartiger Hb.-Schwankungen und bewogen uns, dieser Frage nachzugehen.

Doch bevor wir dazu übergehen, müssen wir in einigen Worten auf die Frage eingehen, wie wir uns den Mechanismus der Einwirkung der Strahlenenergie der verschiedenen Lichtquellen auf den menschlichen Organismus zu denken haben.

Wie die Untersuchungen der Physiker und Ärzte gezeigt haben, erleidet die Sonnenstrahlung in qualitativer und quantitativer Beziehung fortwährende Schwankungen. In jedem einzelnen Moment kann sich die Summe der gesamten Strahlenenergie, sowie auch das gegenseitige quantitative Verhältnis der Strahlen von verschiedener Wellenlänge ändern. Dabei kommt aber den Strahlen von verschiedener Wellenlänge eine nicht gleichartige Wirkung auf die menschliche Haut und auf andere Gewebe zu. Die unpigmentierte Haut reflektiert 35% der sichtbaren Strahlen (des eigentlichen Lichtes) und der infraroten

Strahlen mit kürzerer Wellenlänge (stark brechende) während die infraroten Strahlen von größerer Wellenlänge gar nicht reflektiert werden. Gleichzeitig vermögen die infraroten Strahlen gar nicht durch die Haut durchzudringen. Sie werden in derselben aufgefangen, absorbiert. Die Lichtstrahlen dagegen dringen durch die Haut, werden teilweise daselbst aufgefangen und gehen in Wärmeenergie über. Der größere Teil dieser Strahlen dringt verhältnismäßig tief in die Gewebe ein und wird erst dort in Wärmeenergie transformiert. Die verschiedenen Strahlen des Spektrums verhalten sich in ungleicher Weise; besonders unterscheiden sich kurzwellige Strahlen ($\lambda = 400\,\mu\mu$), die sog. Ultraviolettstrahlen.

Als Ergebnis dieser kurz skizzierten gegenseitigen Beziehungen entsteht unter der biologischen Einwirkung der Strahlen auf den Organismus infolge ihrer Transformation in den lebenden Geweben in andere Energieformen eine Temperaturerhöhung, deren Beschreibung wir *Sonne* verdanken[13, 16]): bei der Beleuchtung mit infraroten Strahlen ist die Temperatur auf der Hautoberfläche am höchsten; sie kann 45,5° erreichen, fällt aber beim weiterem Durchringen in das Gewebe allmählich ab, so daß auf 0,5 cm Entfernung von der Oberfläche die Temperatur nur etwa 42° mißt. Bei Beleuchtung mit sichtbaren Strahlen beträgt die Temperatur auf der Hautoberfläche bei derselben Energiemenge 43—44°, steigt aber in den tieferen Hautschichten noch höher, so daß auf 0,5 cm Entfernung eine Temperatur von 47,5° erreicht wird und noch auf 2,5 cm Tiefe 40° gemessen werden konnte. Unter der Einwirkung der Sonnenstrahlen auf den menschlichen Organismus wird somit eine Temperaturerhöhung beobachtet, wie sie selbst bei fieberhaften Erkrankungen niemals erreicht wird. Das Blut, welches die erwärmten Capillaren durchströmt, wird gleichfalls erwärmt und bringt diese Wärme dem ganzen Körper sowie den einzelnen Organen. Selbstverständlich wird dadurch in sehr hohen Maßen das Leben des Organismus im allgemeinen und des Blutes im besonderen, also auch seiner zentralen Systeme, beeinflußt.

Ich beabsichtige in dieser Mitteilung nur auf einige Veränderungen der roten Blutkörperchen und des Hb. einzugehen. Der Gehalt an Hb., welchem eine für die Funktionen des Organismus sehr große Bedeutung zukommt, unterliegt fortwährend — und zwar nicht selten recht großen — Schwankungen. Leider vermögen wir mit genügender Genauigkeit nur den Gesamtgehalt an Hb. zu bestimmen, ohne näher auf den Zustand, in welchem er sich in den Blutkörperchen befindet, eingehen zu können. Dabei lassen uns aber einige Untersuchungen vermuten, daß diesem Zustand eine große Bedeutung für die normalen Funktionen des Organismus, wahrscheinlich in erster Linie für die Funktion des Stoffwechsels, zukommt. Wir wissen, daß der Untergang der Er. einen fortwährenden Hb.-Verlust verursacht; dabei geht ein Teil desselben

ganz verloren und muß ersetzt werden, während ein anderer Teil zur Wiederherstellung und Anreicherung des Hb. in der funktionell gesunden Zellen dient. Es ist uns unbekannt, in welchem Maße im lebenden Organismus die Erscheinungen der Hämolyse stattfinden, welche wir künstlich in ihm hervorrufen können. Einige neueste Arbeiten lassen uns vermuten, daß diese Prozesse auch in vivo weit öfters, als wir bisher ahnten, stattfinden.

Im Sommer 1925 habe ich in Eupatoria (Krim) einige Beobachtungen machen können, welche zu der Hämolyse und den damit verbundenen wichtigen Blutfunktionen in gewissen Beziehungen stehen.

Wir unterschieden auf Grund kolloidchemischer Beziehungen 3 Arten von Hämolyse: 1. Schmelzung der lipoiden Membran des Er. und Austritt der Hb. ins Plasma; 2. Störung des osmotischen Gleichgewichts und 3. Auslaugen des Hb. aus dem Er., wobei dessen Struktur keine Veränderungen erleidet. Ohne an dieser Stelle näher auf theoretische Details einzugehen, weisen wir nur darauf hin, daß diese Prozesse bei weitem nicht so einfach sind, wie es scheinen könnte. An dieser Stelle möchten wir nur hervorheben, daß eine deutliche Abhängigkeit der Hämolyse von der Temperatur und von dem Einfluß der Strahlenenergie besteht. *Starlinger* und *Strasser*[4]), *Spirio*[4]) u. a. berichten über ihre Beobachtungen an Er., welche in hypotonischen Lösungen ihr Hb verlieren (lackiertes Blut). Nach dem Zentrifugieren erscheinen sie als kaum sichtbare farblose Gebilde. Werden sie jedoch in eine isotonische, Hb.-haltige Lösung gebracht, so verbinden sie sich mit dem Hb. und können auf diese Weise das Aussehen normaler Blutkörperchen wiedererlangen. Dieser Versuch wird von den Verfassern[4]) auf folgende Weise veranstaltet. Das Blut wird mit einer 3,6% Lösung von Natr. citr. im Verhältnis 1:10 versetzt und zentrifugiert. Die Blutkörperchen werden 3 mal mit 0,9% NaCl-Lösung gewaschen, worauf zu 1 Volum Blutkörperchen 19 Volumen Aq. dest. zugefügt werden. Dabei findet eine rasche Hämolyse statt. Der Bodensatz besteht aus vollkommen farblosen Stromaten; der Hb. geht in die Lösung über. Wird jetzt zu den Stromaten das gleiche Volumen einer 1,8% NaCl-Lösung hinzugefügt, so können die Er. den Farbstoff wieder aufnehmen. Die Verfasser konnten beobachten, daß diese Fähigkeit der Er. nicht immer in gleichen Maße ausgesprochen ist, sondern von dem Alter, und dem Geschlecht der betreffenden Personen, sowie von krankhaften Prozessen usw. abhängig ist. Außerdem ist die beschriebene Erscheinung bei einer optimalen Konzentration der Lösung am besten ausgesprochen. Von größtem Interesse ist, daß diese Erscheinung auch von der Temperatur abhängt, und zwar geschieht die Wiederaufnahme des Hb. in die Er. bei niedrigen Temperaturen am raschesten.

Im Jahre 1924 hat *Fåhraeus*[3]) als von ihm neu entdeckte Zellen eigenartige Gebilde beschrieben, auf welche bereits *Norris*[5]) im Jahre 1882 hingewiesen hatte, und deren Schilderung in den Arbeiten von *Lebedeff*[10, 11]) aus dem Jahre 1911 zu finden ist. *Fåhraeus* zeigte das in einem frischem Blutpräparat neben den gewöhnlichen Er., welche sich zu den bekannten geldrollenartigen Gebilden zusammenfügen, sich noch andere Zellen befinden, welche vollständig durchsichtig und homogen sind und denselben Brechungskoeffizient, wie das Plasma, besitzen, weshalb sie schwer zu erkennen sind. Am besten sind die Umrisse dieser Gebilde zu erkennen, wenn sie durch anliegende normale Er. gebildet werden. Diese Erscheinung tritt besonders deutlich hervor, wenn eine solche Zelle in eine Geldrolle eingeschlossen ist. Auch in mit Tusche nach Burry gefärbten Ausstrichen sind derartige Zellen zu finden. Der Verfasser konnte beobachten, daß bei Temperaturerhöhung diese Gebilde rasch an Zahl zunehmen (z. B. bei Bestrahlung mit Bogenlampe). Weitere Untersuchungen zeigten, daß unter dem Einfluß der Wärme (Bestrahlung oder Thermostatwärme, zu welchem Zwecke das Mikroskop in eine Thermostat gebracht wird, oder Heiztisch), folgende Erscheinungen der Thermohämolyse beobachtet werden können: normale Hb.-haltige Er. werden zu entfärbten sphärischen Gebilden und verschwinden schließlich ganz aus dem Gesichtsfeld. Bei starker und rascher Erwärmung (etwa 48°) gehen alle Zellen sehr schnell fast unmerklich für das beobachtende Auge in solche Gebilde über, indem sie ihr Hb. verlieren. Nicht alle Zellen erleiden diese Verwandlung mit den gleichen Leichtigkeit; ihre Resistenz ist dem Wärmefaktor gegenüber vielmehr individuell verschieden. Der Verfasser meint, daß diese Verwandlung der roten Blutzellen sich nicht von der gewöhnlichen Hämolyse unterscheide, und daß das allmähliche Fortschreiten der Hämolyse nicht durch das allmähliche Hämolysieren der gesamten Masse der Zellen bedingt sei, sondern durch die sukzessive Hämolyse der einzelnen Zellen nacheinander hervorgerufen werde, wobei dem thermischen Faktor die größte Bedeutung zukomme. Diese sphärischen farblosen Gebilde (perlenartige Körper) werden auf dem Wege der Phagocytose vernichtet. Der Verfasser gibt der Verwunderung Ausdruck, daß bei diesen Prozessen das Hb. niemals im Plasma gefunden werden könne, und nimmt an, daß das Hb. sehr rasch in das Bilirubin der Leber und das Urobilin des Harnes umgewandelt werde.

Im Jahre 1911 veröffentlichte *Lebedeff* seine Arbeiten[10, 11]) in welchen er die Abhängigkeit der Resistenz der Er., von der Temperatur feststellte. Bei einer Temperaturerhöhung um 10° wächst die Intensität und die Geschwindigkeit der Hämolyse um das Doppelte und Dreifache. Beim Auflösen der roten Blutkörperchen finden physikalische und chemische Prozesse statt; besonders bei den letzteren ist die Abhängig-

keit von der Temperatur deutlich ausgesprochen. Der Einfluß der Temperatur kommt infolge des Vorhandenseins von Lecitin und Cholesterin besonders in der Hülle des Er. zur Geltung. Im Anfange dieses Jahrhunderts suchten deutsche Forscher den Schmelzpunkt der lipoiden Substanzen des Er. festzustellen, da sie den Prozeß der Hämolyse mit dem allmählichen Schmelzen der Lipoide zuerst in der Hülle, dann im Innern der Zellen in Zusammenhang brachten. *Lebedeff* konnte diese Vermutung bestätigen.

Schon im Jahre 1911 hat *Lebedeff* auch die Bildung von sphärischen Körpern (*Fahraeus*) unter dem Einfluß der Wärme geschildert und festgestellt, daß bei 52—54° stets eine plötzliche Umwandlung aller Er. in farblose Kugeln stattfindet. Seine Untersuchungen führte er an einem eigens konstruierten Thermotischchen aus. Er konnte feststellen, daß die Temperatur, welche die Hämolyse hervorruft, für *verschiedene Personen nicht gleich* hoch ist, und für Kranke von dem Zustand des Organismus und von dem Charakter der Krankheit abhängt. Beim Typhus ist die erforderliche Temperatur höher, bei Pleuritis und Tuberkulose niedriger (also gerade bei denjenigen Erkrankungen, bei welchen Heliotherapie am meisten zur Anwendung kommt).

*Hausmann*[8]) hat die Hämolyse im Agarplattenversuch nach Einwirkung der ultravioletten Strahlen (Finsensche Bogenlampe u. a. Lichtquellen) geschildert.

Auf diese Weise sind wir im Besitz von einer Anzahl von Untersuchungen, welche die unmittelbare Einwirkung der verschiedenen Strahlen sowie der Wärmemenge auf die Verstärkung der Hämolyse feststellen.

Gleichzeitig wurde mehrfach auf den Einfluß der Sonnenstrahlen auf den Hb.-Gehalt und auf die Resistenz der roten Blutkörperchen hingewiesen. *Kestner*[2]) u. a. zeigten, daß der Hb.-Gehalt im Sommer höher ist als im Winter. Kurzwellige Strahlen erhöhen die Resistenz der Er.

Diese Untersuchungen lenkten unsere Aufmerksamkeit auf die Beziehungen zwischen dem Hb. und der Strahlungsernegie. Anstatt der Förderung der Funktionen der verschiedenen Organe, im besonderen des Blutsystems und der hier in Frage kommenden Erythropoese, welche wir durch Bestrahlung zu erreichen beabsichtigen, wird bei unvorsichtiger Dosierung eine Verschlechterung verursacht[7]). Unsere Voraussetzung, daß dabei der Funktion des Blutes eine große Bedeutung zukommt, veranlaßte uns im Laufe des letzten Sommers eine Reihe von Untersuchungen zu unternehmen, wobei uns insbesondere die Schwankungen der Hb.-Gehaltes so wie einige Veränderungen in den Er., welche nach einem einzelnen Sonnenbad oder nach Schluß der ganzen Kur auftraten, interessierten.

Die Blutuntersuchungen wurden früh morgens um 7 Uhr ausgeführt und durchschnittlich alle 14 Tage wiederholt, und zwar wurde das Blut vor der Helioprozedur und unmittelbar, sowie 1 und 2 Stunden nach derselben entnommen. Die Kranken begaben sich sofort nach dem Erwachen an den Strand, wo sie ihr Frühstück erhielten. Die Hb.-Bestimmung wurde im Sahlischen Hämometer (neues geeichtes Modell[18]) ausgeführt, ferner wurde das Blutbild untersucht, sowie in vielen Fällen von meinen Mitarbeitern die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Viscosität und die Blutgerinnung bestimmt.

Es muß in erster Linie darauf hingewiesen werden, daß die Schwankungen des Hb.-Gehaltes nach den einzelnen Sonnenbädern und nach Verlauf der ganzen Kur individuell verschieden sein können. In einigen Fällen konnten wir eine Erhöhung des Hb.-Gehaltes, in anderen eine Senkung desselben beobachten. Dabei entspricht gewöhnlich die Veränderung des Hb.-Gehaltes nach der ganzen Kur derjenigen nach dem einzelnen Sonnenbade. Eine Erhöhung konnte etwas öfter gefunden werden: nämlich bei 87 von 165 der untersuchten Patienten (52,7%); bei 66 Patienten (40%) fiel der Hb.-Gehalt, bei 12 Patienten (7,3%) blieb er unverändert. Bei näherer Betrachtung dieser Fälle konnten wir feststellen, daß diese ungleiche Wirkung der Sonnenstrahlen auf den Hb.-Gehalt von der Dauer des Sonnenbades und von der Intensität der Strahlung sowie auch von dem Zustande der Kranken abhängig ist. Je länger die Dauer und je günstiger die Bedingungen der Besonnung (z. B. Windstille) oder je aktiver der Krankheitsherd und je schlechter der Allgemeinzustand des Kranken (z. B. bei tuberkulöser Lungenerkrankung), desto bedeutender ist die Abnahme des Hb.-Gehaltes. In einigen Fällen betrug diese Abnahme 10—15 Sahli-Einheiten.

Wir haben auch Untersuchungen an vollkommen gesunden Personen ausgeführt. Dabei konnten wir nur in den seltensten Fällen eine Abnahme des Hb.-Gehaltes beobachten; dieselbe war sehr gering und wurde gewöhnlich von einer raschen Wiederkehr zum Ausgangswert gefolgt; in den meisten Fällen wurden sogar höhere Werte erreicht. Ebenso verhielten sich die Hb.-Werte bei nervösen Erkrankungen, wenn daneben keine anderen toxischen Vorgänge vorhanden waren.

Bei denjenigen Kranken, bei denen der Hb.-Gehalt nach Sonnenbädern sank, konnte nach Aërotherapie ein erneuter Anstieg beobachtet werden[9]). Die Aërotherapie wurde in den mittleren Tagesstunden ausgeführt, so daß auch die diffuse Strahlung eine aktive Wirkung ausüben konnte.

Vorsichtigere Anwendung der Heliotherapie in den Fällen von anfänglich ungünstiger Einwirkung auf den Hb.-Gehalt führt oft zu einem neuen Anstieg des Hb.-Wertes.

Beim Vergleich der Schwankungen des Hb.-Gehaltes nach jedem einzelnen Sonnenbade sowie nach Verlauf der ganzen Kur, konnten wir gewöhnlich, wie erwähnt, eine gute Übereinstimmung konstatieren: fiel der Hb.-Gehalt nach einer einzelnen Prozedur, so wurde er auch im Laufe der Kur geringer. Eine derartige Übereinstimmung bestand in 69,5% der Untersuchungen. Wurde keine Übereinstimmung gefunden — gewöhnlich handelte es sich in diesen Fällen um einen Anstieg des Hb.-Gehaltes nach der Kur trotz des ungünstigen Einflusses der einzelnen Prozedur —, so konnte für dieses abweichende Verhalten stets eine Erklärung gefunden werden.

An den Blutausstrichen, welche stets mit der größten Sorgfalt durchmustert wurden, konnten sehr interessante Veränderungen der roten Blutkörperchen gefunden werden. Ein geübtes Auge kann nach der Insolation, besonders im Laufe der ersten $^1/_2$—1 Stunde, so bedeutende Veränderungen des roten Blutbildes konstatieren, daß z. B. ich in der zweiten Hälfte des Sommers eine vor der Besonnung ausgestrichene Blutprobe von der nach der Prozedur entnommenen fast ausnahmslos unterscheiden konnte. Diese Veränderungen des roten Blutbildes waren besonders stark in denjenigen Fällen ausgesprochen, die sich auch durch stärkere Verminderung des Hb.-Gehaltes auszeichneten. An dem dünnen und gleichmäßigen Ausstriche, der nach *Pappenheim* (es genügt auch einfache Giemsa-Färbung) gefärbt wurde, fielen schwächer gefärbte, verschwommene rote Zellen auf, deren Aussehen an Cytolyse erinnerte. Zweifellos haben derartige Zellen ihr Hb. teilweise verloren. Auch im normalen Blutausstrich kommen solche Zellen vor, doch wird ihnen keine Aufmerksamkeit gewidmet, da sie nur sehr selten und vereinzelt gefunden werden. In unseren Fällen konnten wir sie dagegen in jedem Gesichtsfelde sehen. Es muß aber hervorgehoben werden, daß schon einige Übung dazu gehört, um den Grad der Veränderung zu schätzen und die betreffenden Blutausstriche von den normalen zu unterscheiden.

Die nähere Beobachtung dieser Gebilde bewog mich, sie zu den sphärischen Gebilden in Beziehung zu bringen, welche *Lebedeff* und *Fåhraeus* geschildert hatten. Eigentlich hatten wir schon a priori auf Grund der im ersten Teil dieser Mitteilung erwähnten Arbeiten das Auftreten solcher Zellen nach Sonnenbädern erwarten können. Wir wissen ja, daß die Temperatur der Gewebe unter der Einwirkung der Sonnenstrahlen stark erhöht wird; es ist uns ferner bekannt, daß hohe Temperatur die Erythrolyse und den Austritt des Blutfarbstoffs ins Plasma fördert, und daß dieser Prozeß individuellen Schwankungen unterliegt und auch für alle Zellen einer Blutprobe nicht gleichzeitig eintritt. Dadurch wird die von mir beschriebene Blutveränderung verständlich. Andrerseits nahmen wir an, daß der ausgetretene Blut-

Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

Abb. 4.

Abb. 5.

Abb. 6.

Abb. 1—6. Nach der Besonnung (Erythrocytenschatten-Zellen Lebedeff-Fahraeus).

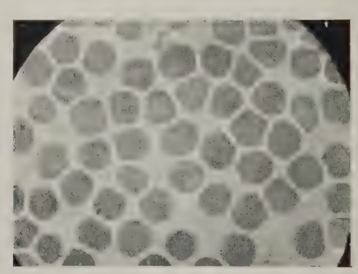


Abb. 7. Vor der Besonnung.

Mikrophotogramme von Blutausstrichen vor und nach der Besonnung.

farbstoff des zum Teil hämolysierten Blutes für die lebenden Zellen nicht verwendet werden kann und teilweise ausgeschieden, teilweise in verschiedenen Organen (Leber) aufgespeichert wird, um nach bestimmten Verwandlungen wieder zum Aufbau des neuzubildenden Hämoglobins zu dienen. Doch auf diese Weise war die Frage nach dem Verbleiben des Produktes des raschen Hb.-Abbaues nicht genügend geklärt, desto mehr, daß im Harn keine nennenswerte Vermehrung des Urobilins gefunden werden konnte. Ruft die Heliotherapie tatsächlich eine Verstärkung der Hämolyse hervor, so müßte der Blutfarbstoff oder seine Derivate in Plasma vorgefunden werden können. Um diese Frage zu lösen, wurden verschiedene Untersuchungen unternommen. Vor und nach dem Sonnenbade entnommene Blutproben wurden mit einem Körnchen Hirudin (*Jakobi*) versetzt und in ein Hämatokritröhrchen gefüllt, worauf sofort zentrifugiert wurde. Das Plasma der ersten Blutprobe war stets farblos, nur leicht gelblich, wie jedes normale Blutplasma. Dagegen zeichnete sich das Plasma des nach der Prozedur entnommene Blutes stets durch einen leicht rötlichen Schimmer aus, der sich in einigen Fällen zu einer stark roten Färbung steigerte. Besonders deutlich war diese Veränderung bei stärkerer Verminderung des Hb.-Wertes ausgesprochen, also bei Kranken mit aktiven Prozessen. Trotzdem diese Erscheinung einen hohen Grad erreichen kann, ist die stets nur von kurzer Dauer. Schon nach Verlauf einer Stunde, zuweilen noch früher, ist jede Spur der rötlichen Färbung verschwunden. Selbstverständlich sind die Bedingungen der Untersuchungen stets die gleichen.

Diese Veränderungen des Plasmas konnte aber nicht die Frage über das weitere Schicksal des Blutfarbstoffes lösen. Wenn wir auf die Versuche *Starlingers* und *Srassers*[4]), welche den Übergang des Hb. in die Lösung und die Wiederaufnahme desselben durch die Zellen in vitro, also bei ungünstigeren Bedingungen als im lebenden Organismus beobachten konnten, zurückkommen und auch die kolloidchemischen Erklärungen des Wesens der Hämolyse in Betracht ziehen, so dürfen wir annehmen, daß der ins Plasma ausgetretene Blutfarbstoff seine Eigenschaften und seine Funktionsfähigkeit nicht verliert, sondern sehr bald von bestimmten aktiven Organsystemen aufgenommen wird; daselbst wird er weder abgebaut noch ausgeschieden, sondern von den jungen Er. verwertet.

Wahrscheinlich findet diese Aufnahme des Hb. im Knochenmark statt, wo stets große Mengen von jungen heranreifenden roten Blutkörperchen vorhanden sind. Das Heranreifen vollzieht sich sehr rasch, besonders bei größerem Bedarf (erhöhter Umsatz), und wird von dem aufgenommenen kolloiden Hb. gefördert. Hier möchte ich noch darauf hinweisen, daß die Zahl der roten Blutkörperchen in den meisten

Fällen anstieg. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der bei der Heliohämolyse ins Plasma ausgetretene Blutfarbstoff teilweise wieder von den Erythrocyten, deren Funktionen nur vorübergehend gestört waren, namentlich von denjenigen Zellen, deren Lebensfähigkeit nicht wesentlich gelitten hat, aufgenommen wird.

In dieser vorläufigen Mitteilung beabsichtige ich nicht irgendwelche theoretische und praktische Probleme zu lösen, sondern nur bestimmte Fragen aufzustellen, deren Lösung von theoretischem Interesse sein könnte und daneben auch eine objektive und einfache Methode zur Kontrolle der richtigen Dosierung bei der Besonnung liefern könnte. Von diesem Standpunkte aus halte ich eine weitere Beschäftigung mit dem Problem der Thermoresistenz der Erythrocyten für wünschenswert, da ihr eine große und aktuelle Bedeutung, insbesondere für die Heliotherapie bei tuberkulösen Erkrankungen, zukommt. Außerdem ist diese Frage für die hygienische Forschung, für die Bewertung der gewerblichen Schädlichkeiten bei Industriearbeitern, welche bei hoher Temperatur arbeiten (Metallisten, Glasmacher, Kohlenbrenner u. dgl.), von Wichtigkeit; es könnte vielleicht auf diese Weise die Entstehung der Anämien bei diesen Gruppen von Arbeitern erklärt werden.

Das Problem der Thermoresistenz ist noch gar nicht bearbeitet worden. Wenn von einer Beziehung zwischen Resistenz und Temperatur die Rede ist, so wird gewöhnlich darunter die Veränderung der Resistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen nach einer Wärmeprozedur gemeint; während wir an diese Frage ganz anders herantreten. Es ist zweifellos, daß die Resistenz gegenüber der Temperatur individuell verschieden ist, und daß der Status der Resistenz bei ein und derselben Person Schwankungen unterliegen kann. Sicherlich werden verschiedene Menschen auf eine Temperaturerhöhung in ungleicher Weise mit einer Resistenzänderung reagieren. Vielleicht liegt darin die Ursache der sog. tropischen Anämien, deren Wesen noch nicht genügend erforscht ist. Für die Höhe der Resistenz kommt zweifellos der Menge und den Eigenschaften der Lipoide große Bedeutung zu.

Zum Schlusse möchte ich die Ziele formulieren, zu denen wir streben müssen. Gleichzeitig erfülle ich auch die angenehme Pflicht, meinen aufrichtigen Dank Herrn Prof. *Schenk* und den Ärzten des Sanatoriums für ihr Interesse an meiner Arbeit, sowie insbesondere meinen Mitarbeitern, den Stud. *Krivoscheja* und *Burlakoff*, ausdrücken.

## *Zusammenfassung.*

1. Der Gehalt an Hämoglobin, welches der Träger einer der wichtigsten Funktionen des Organismus — der Sauerstoffaufnahme — ist,

wird unter dem Einfluß der Bestrahlung verändert. Bei Gesunden besteht diese Veränderung in einer Vermehrung, bei Kranken dagegen nicht selten in einer Verminderung des Hb.-Gehaltes. Eine bestimmte funktionelle Beziehung, sowie ein diagnostischer und prognostischer Wert derartiger Schwankungen konnte nicht festgestellt werden; doch konnte eine Verminderung öfter bei schwächeren Patienten mit aktiven Prozessen und starker Intoxikation gefunden werden.

2. Während des Sonnenbades finden Hämolyse mit partieller Erythrolyse statt (Auftreten von Erythrocytenschatten, welche zu den Zellen von *Lebedeff-Fåhraeus* in Beziehung gebracht werden können). Der Blutfarbstoff kann im Plasma entdeckt werden, verschwindet aber sehr bald aus demselben. Dieser Prozeß kann in verschiedenem Maße bei jedem Menschen beobachtet werden; der Grund der Veränderung hängt von dem Zustand des Untersuchten ab.

3. Es wäre wünschenswert, durch systematische und genaue Untersuchungen die Beziehungen zwischen der Helio-Erythrolyse und dem Zustand des Kranken, der Art der Erkrankung, der Schwere und dem Charakter des Prozesses, sowie der Gewöhnung des Organismus an Sonnenstrahlen und der Intensität und der Zusammensetzung der Strahlenenergie festzustellen. Ebenso wünschenswert wäre es, einen Vergleich der Ergebnisse der Hb.-Bestimmungen nach dem einzelnen Sonnenbade mit denjenigen nach einer abgeschlossenen Sonnenkur durchzuführen, und einen Zusammenhang zwischen den Hb.-Schwankungen einerseits und dem Zustand des Patienten und dem Verlauf der Krankheit andererseits festzustellen (prognostische Bedeutung der Hb.-Bestimmungen).

4. Neben den Hb.-Bestimmungen wäre es wünschenswert, die Menge der Erythrocytenschatten zahlenmäßig festzustellen, wobei das Moment der Blutentnahme nach der Prozedur genau bezeichnet werden müßte.

5. Da die Resistenz der Er. gegenüber der Temperaturerhöhung mit dem Gehalt an Lipoiden, im besonderen an Cholesterin, zusammenhängt, so müssen an den Sonnenstationen experimentelle und klinische Untersuchungen über die Schwankungen des Lipoidgehaltes und der Lipase ausgeführt werden.

6. Da der Blutfarbstoff nach Sonnenbädern vielleicht teilweise abgebaut und ausgeschieden wird, so müssen quantitative Urobilinbestimmungen im Harn und Gallenfarbstoffbestimmungen in der Faeces ausgeführt werden.

7. Die Frage über die Individualität und über die Helioresistenz-Veränderungen nach Sonnenbädern muß weitere Bearbeitung finden, wobei die Resistenz gegenüber der unmittelbaren Einwirkung der Be-

strahlung (hauptsächlich mit kurzwelligen Strahlen) sowie die Thermoresistenz geprüft werden müßte. Die Thermoresistenz müßte auch nach speziellen Wärmeprozeduren geprüft werden.

---

## Literatur.

[1]) *Hermann* u. *Rubner*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **107**, Heft 3/4. 1925. — [2]) *Kestner*, Fortschr. d. Therapie **12**. 1925. — [3]) *Fåhraeus*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **202**. 1924. — [4]) *Starlinger* u. *Strasser* u. *Spirio*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **47**. 1925. — [5]) *Norris*, The physiology and pathology of the blood. London 1882. — [6]) *Mannikoff*, Klin. Med. 1925, Heft 1/2 (russisch). — [7]) *Borowsky* u. a. Klin. Med. 1925, Heft 3/4 (russisch). — [8]) *Hausmann*, Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. 1923. — [9]) *Rudsit*, Klin. Med. 1925, H. 3/4 (russisch). — [10]) *Lebedeff*, Über Hämolyse. Ber. d. med. Militärakademie 1911 (russisch). — [11]) *Ders*, Veränderungen der Erythrocyten unter dem Einfluß der Wärme. Ebenda. — [12]) *Gessler*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **207**. 1925. — [13]) *Sonne*, Strahlentherapie **20**. 1925. — [14]) *Hill, L.*, Strahlentherapie **20**, 4. 1925. — [15]) *Peemöller*, Biologische Lichtwirkung. Strahlentherapie **20**. 1925. — [16]) *Sonne*, Strahlentherapie **21**. 1925. — [17]) *Dorno*, Strahlentherapic Vieweg 1924. — [18]) *Egoroff*, Hämoglobinbestimmung. Mosk. med. Zeitschr. **6**. 1925 (russisch). — [19]) *Wagner*, Zeitschr. f. exp. Biol. u. Med. 1926, Heft 3 (russisch).

---

(Aus dem Staatl. Zentr.-Institut für physische Kultur in Moskau.)

# Über einige Reaktionen des Organismus auf Muskelarbeit.

I. Mitteilung.

**Die Ermüdungs-Verschiebung des Blutbildes und die dynamische Bewertung derselben im Zusammenhang mit der Anpassung des Organismus an Muskelarbeit. Das Gesetz der Phasen der myogenen Leukocytose.**

Von

**Dr. Alexei Egoroff,** Moskau.

Mit 9 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 18. Mai 1926.)*

Die Veränderungen des Blutbildes nach Muskelarbeit haben erst in den letzten Jahren eingehendere Bearbeitung gefunden. Eigentlich müßten diese Veränderungen, welche durch verschiedene physiologische Faktoren hervorgerufen werden, im Zusammenhang mit den Veränderungen der chemisch-physikalischen Eigenschaften des Blutes erforscht werden; doch da die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Bestandteile des Blutes bei Massenuntersuchungen auf Schwierigkeiten stößt, so ist man meistens genötigt, sich mit den gebräuchlichsten, mit genügender Genauigkeit ausgeführten klinischen Blutuntersuchungen zu begnügen.

Die sog. physiologischen Leukocytosen sind bisher nicht genügend gewürdigt worden, und vielleicht am wenigsten wurden diejenigen Leukocytosen beachtet, die durch Arbeit, sei es durch aktive Bewegung oder durch statische Muskelspannung, hervorgerufen werden. Dabei kommt aber unter allen physiologischen Leukocytosen gerade diesen die allergrößte Bedeutung zu, weshalb sie bei jeder Blutuntersuchung zu berücksichtigen wären. Überhaupt scheint von allen physiologischen Faktoren der myogene Faktor der wichtigste zu sein; er beeinflußt in größtem Maße alle biochemischen Prozesse in unseren Organsystemen, darunter auch diejenigen im Blutsystem. Besonders bedeutungsvoll und auch schon seit längerer Zeit studiert ist die Wirkung dieses Faktors auf den Stoffwechsel[6, 7]) u. a. Die neuesten Ergebnisse über die Funktionen des Blutsystems, welche *Schilling*[8]), Kap. 3, mit überzeugender Klarheit geschildert hat, zeigen, welch ein enger Zusammenhang zwischen diesen Funktionen und dem Umfang und dem Charakter des Stoffwechsels besteht.

In den bekanntesten und am meisten verbreiteten Handbüchern der morphologischen klinischen Hämatologie werden die myogenen Leukocytosen als eine Erscheinung, der keine größere Bedeutung beizumessen sei, behandelt[1, 2, 3, 4]) u. a.; nicht selten werden sie zu den typischen „Verteilungsleukocytosen", die nicht gesetzmäßig, sondern mehr oder minder zufällig auftreten, und eigentlich nur „scheinbare" Leukocytosen seien, gezählt [*Nägeli*[1]), 1923, S. 224]. Nur *Arneth* nimmt einen abweichenden Standpunkt ein, indem er die Leukocytosen nach Muskelbewegungen in folgender Weise schildert: „Die Muskelbewegungen sind zweifelsohne das alltäglichste und gewöhnlichste Leukocytakticum und Trainierungsmittel der Leukocyten usw."[1]), 3. Kapitel, S. 53.

Schon im Jahre 1888 haben *Kohnstein* und *Zuntz*[9]) bei Kaninchen nach Hetzen eine nicht unbedeutende Leukocytose finden können. Ausführliche Beschreibung findet sich bei *Grawitz* und seinen Schülern[10]), welche die Vermehrung der weißen Blutzellen nach Muskelarbeit bestätigt und die Gesetzmäßigkeit der einzelnen Phasen der „myogenen" Leukocytose, der Veränderungen der relativen Zahl der verschiedenen Arten der Blutzellen, geschildert haben.

Diese Ergebnisse sind später von mehreren Forschern einer Nachprüfung unterzogen worden (*Hösslingen*, *Rosenthal*, *Wagner*, *Liberow*, *Schumburg*, *Jörgensen*, *Hochstetter* u. a.). Alle diese Forscher bestätigten die Existenz einer zuweilen stark ausgesprochenen Leukocytose (bis zu 50%, 14—18000 und noch mehr weiße Blutzellen), doch die bestimmten Gesetze, denen diese Leukocytose unterliegt, sind nicht aufgedeckt worden. Vielleicht ist der Grund hierzu darin zu suchen, daß der Allgemeinzustand des Untersuchten, sowie die gesamten Lebensbedingungen und der Einfluß der Muskelbewegungen wiederum, die er im Laufe des Tages ausführt, nicht genügend gewürdigt worden sind; auch die Technik der Blutuntersuchung war damals noch nicht in nötigem Maße ausgearbeitet; am häufigsten wurde nur die Gesamtzahl der Leukocyten ohne genaue Differenzierung der verschiedenen Blutelemente festgestellt.

Einige verhältnismäßig neuere Untersuchungen [z. B. *Becher*[11])] schienen dem Standpunkt der älteren Verfasser, welche diese Vermehrung der weißen Blutzellen zu den Verteilungsleukocytosen, nicht aber zu den wahren hämatogenen Leukocytosen zählten, recht zu geben.

Nur in den letzten Jahren erschien eine Anzahl von Arbeiten, darunter auch meine ausführliche Untersuchung[16]), welche sämtlich nach einem bestimmten Plan, unter möglichst weitgehender Berücksichtigung aller Nebenwirkungen und mit Differenzierung der einzelnen Arten der Blutzellen, ausgeführt worden waren[12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 26, 27, 32, 35]).

Für die Ergebnisse der Untersuchungen, über welche ich in dieser Arbeit zu berichten beabsichtige, erlangte die Anwendung einer ein-

heitlichen Methodik, wie sie von *Schilling* ausgearbeitet worden ist, eine große Bedeutung. Es erübrigt sich hier, auf den großen theoretischen und praktischen Wert dieser Methodik einzugehen. Ich möchte nur auf die besondere Bedeutung, die ihr bei den Untersuchungen über die Einwirkung von physiologischen Faktoren auf Gesunde zukommt, hinweisen. Bei derartigen Arbeiten ist es besonders wichtig, über eine wissenschaftlich fundierte Methodik zu verfügen, welche es ermöglichen könnte, mit den einfachsten Mitteln ausführliche Ergebnisse zu erhalten; diese Möglichkeit wird gerade durch die Schillingsche Hämogrammmethode gegeben, welche eine leichte Differenzierung und Registration aller wichtigsten Zellstrukturen (des Kerns und des Protoplasmas) gestattet.

Alle diese Untersuchungen, die Arbeit *Bechers*[11]) ausgenommen, widersprechen einander durchaus nicht, eher vermögen sie sich gegenseitig zu vervollständigen. Alle scheinbaren Widersprüche, welche zuweilen aufkamen, wie z. B. hinsichtlich der Veränderungen der Zahl der Erythrocyten, des Hb-Gehalts, des Verhältnisses der Lymphocyten und der Neutrophilen usw., lassen eine genaue und objektive Deutung zu, und zwar durch die Gesetze der myogenen Verschiebungen, welche ich systematisch verfolgen konnte und welche ich hier zu schildern beabsichtige. Wie ich weiter ausführen werde, kann die Zahl der verschiedenen Blutelemente wachsen oder fallen, entsprechend dem Maße und dem Charakter der Muskelanstrengung, den verschiedenen Nebenbedingungen, den besonderen individuellen Eigenschaften des Untersuchten sowie auch der Phase der zu beobachtenden Veränderungen. Bei genauerer und vielseitiger Beobachtung dieser Erscheinungen ließ sich eine bestimmte und strenge Gesetzmäßigkeit der Veränderungen feststellen.

Wie ich zeigen konnte, und wie es auch in anderen Arbeiten bestätigt worden ist, muß die Leukocytose nach Muskelarbeit zu den wahren Leukocytosen hämatogenen Ursprungs gezählt werden; und zwar nehmen wahrscheinlich wie das Knochenmark, so auch das lymphatische System an der Veränderung des weißen Blutbildes teil.

Als Beweis für den hämatogenen Ursprung dieser Leukocytose habe ich folgende 3 Sätze aufgestellt:

1. Die Leukocytose wird stets von einer Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes begleitet.

2. Wenn die Arbeit nur kurze Zeit in Anspruch genommen hatte, so treten Leukocytose und Linksverschiebung nicht unmittelbar nach derselben, sondern erst nach Verlauf einer bestimmten Latenzperiode ein; hatte die Arbeit länger gedauert, so nehmen die Veränderungen des weißen Blutbildes allmählich zu, und zwar noch dann, wenn sich der Untersuchte schon wieder im Zustand voller Ruhe befindet.

3. Es treten neuartige Zellen von einem degenerativen Typus auf.

In meinem Vortrage auf dem 8. Allrussischen Kongreß für Innere Medizin im Mai 1925 in Leningrad habe ich in sehr gedrängter Form das ganze logische System der ,,myogenen" Verschiebungen des Blutbildes geschildert, wobei ich dieselben als ,,Ermüdungsverschiebungen" nach Muskelarbeit charakterisierte. Ich möchte nun hier in erster Linie diese Bezeichnung erklären.

Da uns das eigentliche Wesen des gesamten Ermüdungskomplexes nicht in allen Einzelheiten bekannt ist, so werde ich die Frage nicht von diesem Standpunkte aus betrachten. Wir vermögen jedoch gewisse Symptome zu unterscheiden, welche den Zustand der Ermüdung begleiten, und welche uns ein Urteil über den relativen Grad und über die Art der Ermüdung gestatten. Jede physische Arbeit führt zu einer gewissen Form von Ermüdung. Es gibt jedoch keine örtliche, lokalisierte Ermüdung, welche sich z. B. nur auf eine bestimmte Muskelgruppe beschränken würde. Jede örtliche Ermüdung beeinflußt den ganzen Organismus, wirkt auf die gesamten biologischen Prozesse ein und findet ihren Ausdruck in einer Funktionsänderung einer ganzen Reihe von Organsystemen (Näheres darüber später, sowie in den nächsten Mitteilungen).

Wenn wir die Verschiebungen des Blutbildes nach Muskelanstrengung, wie ich sie geschildert habe[16]) sowie die Ergebnisse, welche ich in dieser Mitteilung bringe, näher betrachten, so können wir zwar einen gewissen Parallelismus zwischen den Blutveränderungen und der Summe und der Intensität der Arbeit konstatieren, doch besteht daneben eine Abhängigkeit der Blutveränderungen von den individuellen Eigenschaften des Organismus und seiner Reaktion auf die betreffende Arbeit, so daß das Maß der Verschiebung dem gesamten Zustand des Organismus nach der Muskelarbeit entspricht. Zuweilen kann trotz relativ großer Anstrengung jegliche Veränderung des Blutbildes fehlen, oder sie kann ein besonderes Gepräge erhalten (s. Beispiel 5).

Je weniger der Zustand der Ermüdung ausgesprochen ist, desto geringer ist auch die Verschiebung des Blutbildes. Der größte Einfluß auf den Charakter der Verschiebung kommt dem Maße der Anpassung des Organismus, dem Trainingszustande, zu. Was *Ernst* und *Herxheimer* sehr treffend über den Lauf ausgesagt haben, hat auch für alle anderen Muskelanstrengungen Geltung. ,,Der Trainingszustand erstreckt sich in nur geringem Maße auf die mechanische Einübung der bestimmten, in diesem Falle in Frage kommenden Muskelgruppe, sondern ist eher ein Training des gesamten Organismus und eine Überwindung der Ermüdungserscheinungen." Auf diese Weise verlaufen die Veränderungen des Blutbildes, wie ich und die genannten Verfasser zeigen konnten, der Quantität und der Qualität der Muskelarbeit nicht absolut parallel,

obgleich sie gerade durch dieselbe hervorgerufen werden, sondern diese Verschiebungen hängen ab von der Reaktion, welche im Organismus ausgelöst wird, und von seiner Fähigkeit, die eintretende Ermüdung zu bekämpfen.

Aus diesem Grunde halte ich die Benennung „Ermüdungsverschiebung“ nach physischer Arbeit für richtig. Wie ich in meinen weiteren Mitteilungen zeigen werde, besteht auch ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Typen der Verschiebung und dem Allgemeinzustand und dem Grade der Ermüdung des Organismus als Folge der gesamten Lebensbedingungen.

Bevor ich zu der Schilderung der Einzelheiten aller Phasen der Leukocytose bei physischer Ermüdung übergehe, möchte ich in einigen Worten auf die Technik und Methodik der Blutuntersuchungen eingehen.

Ich hielt mich im ganzen an die von *Schilling* beschriebene Technik. In einigen Einzelheiten ist diese Technik noch genauer ausgearbeitet worden, um eine raschere Entnahme der Blutproben zu ermöglichen, was sich besonders bei den Massenuntersuchungen an Gesunden als wertvoll erwies.

Zur Feststellung des Hb.-Gehalts wurden Sahlische Hämometer in neuer Ausführung gebraucht, und zwar stets nach erneuter Eichung. Wie ich zeigen konnte[26]), sind die Ergebnisse der verschiedenen Hämometer, welche die Firma Leitz in Handel bringt, nicht gleichwertig; der Unterschied kann 20 Teilstriche betragen. Daher müssen diese Hämometer standardisiert werden.

Die Feststellung der Gesamtzahl der roten und weißen Blutzellen geschah stets in Thoma-Zählkammern; für die Leukocyten benutzten wir Netze von *Zappert-Ewing*, *Neubauer*, *Türk* u. dgl., was auch für die Raschheit und Genauigkeit der Zählung von Bedeutung ist.

Der Ausstrich bildet die wichtigste Grundlage der hämatologischen Untersuchung. Der sorgfältig nach *Schilling* ausgeführte Blutausstrich wurde nach *Pappenheim* gefärbt. Ich halte diese Färbung für die beste, da sie die genaueste Differenzierung des Protoplasmas und seiner toxisch degenerativen Veränderungen gestattet. Zur Bestimmung der Leukocytenformel wurden bei Massenuntersuchungen mindestens 200 Zellen ausgezählt, was für die Ermittlung der Durchschnittszahlen ausreicht; bei individuellen Untersuchungen wurden 400—600 Zellen, zuweilen sogar 2 Ausstriche ausgezählt. Da ich der Technik der hämatologischen Massenuntersuchungen an Gesunden eine spezielle Arbeit zu widmen beabsichtige, so werde ich mich hier nicht weiter mit diesen Fragen beschäftigen. Dagegen scheint es mir zweckmäßig, kurz das Prinzip der Methodik der Bewertung der Ergebnisse zu besprechen. Nachdem es festgestellt worden ist, daß die Leukocytose nach Muskelarbeit mit einer Funktionsänderung des zentralen Blutapparats zu-

sammenhängt und auf ihrer höchsten Stufe sich den pathologischen Leukocytosen nähert, erschien es wünschenswert, genau die Richtung zu bestimmen, welche bei der Bewertung der Ergebnisse vom Standpunkte der Funktion des gesamten Organismus einzuhalten wäre. Ein biologisches Prinzip bei den Beurteilungen der Ergebnisse der Blutuntersuchung wird hauptsächlich in den Arbeiten von *Arneth* und von *Schilling* eingehalten, welche, wenigstens nach Meinung des ersteren [*Arneth*[25])], sich in mancher Hinsicht widersprechen. Ich bemühte mich, das Wesen dieser Widersprüche, besonders in den zwei zitierten Arbeiten[8, 25]), aufzudecken; dabei kam ich jedoch zur Überzeugung, daß Widersprüche, wenn überhaupt, nur in Einzelheiten zu finden seien. *Schilling* hat wiederholt die Richtigkeit der wesentlichsten Punkte der Arnethschen Lehre von der Biologie des Blutsystems anerkannt. Einige Einwendungen, welche *Arneth* gegen die Schillingschen Lehren macht, erkennt letzterer für richtig an. Wenn *Arneth* z. B. der Schillingschen Differenzierung der neutrophilen Blutzellen eine ungenügende Berücksichtigung der Rechtsverschiebung zum Vorwurf macht, so ist *Schilling* bereit, ihm darin recht zu geben; er selbst mißt der Rechtsverschiebung eine große Bedeutung zu, indem er sie z. B. für die perniziöse Anämie für pathognomonistisch hält. Hinsichtlich der rein degenerativen Verschiebung stimmt *Schilling* mit *Arneth* darin überein, daß dieselbe nur sehr selten vorkomme. Derartiger Beispiele von scheinbaren Widersprüchen könnten noch mehr angeführt werden. Anderseits werden dieselben Anschauungen hinsichtlich der Biologie des Blutsystems, welche wiederholt ausführlich von *Schilling* auseinandergesetzt worden sind, auch von *Arneth*, jedoch in einer wenigstens für uns weniger zugänglichen und praktisch kaum annehmbaren Form ausgeführt. Der Leser, dem die Lehren *Schillings* genügend bekannt sind, wird wohl kaum etwas Neues in den letzten Arnethschen Arbeiten finden. Der einzige wichtige Punkt in der Arnethschen Lehre, welchem *Schilling* unserer Meinung nach keine genügende Aufmerksamkeit geschenkt hat, ist das Arnethsche Gesetz des „Verbrauchs und des Ersatzes der Blutzellen“. Wir halten beide Gesetze — das Gesetz des Verbrauchs und des Ersatzes, welches hauptsächlich für physiologische Verhältnisse Geltung hat, sowie das Gesetz der Regeneration und Degeneration, das in so treffender Weise von *Schilling* formuliert worden ist, für gleich wichtig. Wenn wir einen vollkommen gesunden Organismus wählen und rein physiologische Faktoren auf ihn einwirken lassen, so waltet in erster Linie das Arnethsche Gesetz. Wenn aber auch der geringste pathologische Einschlag vorhanden ist, so tritt das Schillingsche Gesetz der Regeneration und Degeneration in den Vordergrund. Als Beweis der Richtigkeit dieser Behauptung gilt uns die Verkleinerung der Linksverschiebung in den Abendstunden bei vollkommen gesunden

Personen ohne jegliche Intoxikationserscheinungen. (In der deutschen Literatur sind meines Wissens diesbezügliche Beobachtungen noch nicht veröffentlicht worden.)

Die Vereinigung dieser beiden Gesetze ermöglicht erst in vollem Maße die objektive Bewertung der dynamischen Verschiebung des Blutbildes.

Die Methodik der Blutuntersuchung nach *Arneth* lehnen wir ab, nicht nur, weil sie infolge ihrer Kompliziertheit für ein Arbeiten in größerem Maßstabe (selbst in klinischer Praxis) durchaus ungeeignet ist (eine ausführliche Blutuntersuchung nach *Arneth* würde 20—30 mal mehr Zeit in Anspruch nehmen als diejenige nach *Schilling*), sondern weil uns das Prinzip selbst dieser Methodik nicht biologisch zu sein scheint. Die ganze Differenzierung der weißen Blutzellen baut *Arneth* nur auf der Form des Kernes, auf der Zahl der einzelnen Segmente auf. Die Details der Kern- und Protoplasmastruktur treten dagegen in den Hintergrund; die ganze Energie des Untersuchers richtet sich auf die Zählung der reifen Klassen, welche am wenigsten labil, am wenigsten empfindlich sind, obgleich ein eingehenderes Studium der Zellen, besonders der unreifen oder der degenerativen Formen, viel wichtiger wäre. Darauf haben *Schilling* und auch *Naegeli* mehrfach hingewiesen. Wir schätzen die Arbeiten *Arneths* sehr hoch, müssen aber seine Schemata ablehnen.

Nachdem wir auf diese Weise die verschiedenen Vorschriften betreffs der Methodik der Blutuntersuchung von einem theoretischen Standpunkte aus gewürdigt und auch die praktische Seite in Betracht gezogen hatten, beschlossen wir, uns an die Schillingsche Methodik zu halten, welche den biologischen Verhältnissen am meisten gerecht wird und praktisch am einfachsten durchzuführen ist. Daher haben wir alle unsere Blutuntersuchungen nach dieser Methodik ausgeführt, wobei wir ein besonderes Interesse auch der Struktur des Kerns und des Protoplasmas schenkten.

Im Laufe der letzten 4 Jahre habe ich, meine Mitarbeiter (Dr. *Tschirkin* und Dr. *Kaufmann*) und meine Schüler mehrere tausend Blutuntersuchungen ausgeführt, und zwar vor der Muskelarbeit, unmittelbar nach der Arbeit, sowie nach Verlauf eines bestimmten Zeitabstandes; die Muskelarbeit selbst bestand in verschiedenen Sportübungen, sowie in gewöhnlicher beruflicher Muskelarbeit. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in meinen Arbeiten und den Arbeiten anderer Forscher mitgeteilt worden [[16, 27, 23, 30, 31, 32, 33, 34]) u. a.].

Bei meinen Untersuchungen interessierte mich besonders das normale Blutbild des vollkommen gesunden Menschen [[16, 28, 31])]. Ich wählte für meine Beobachtungen über die Wirkung einer bestimmten Form von Arbeit Personen mit einem möglichst normalen Blut. Da infolge

der Veränderlichkeit des Blutbildes unter der Einwirkung von verschiedenen physiologischen Einflüssen, es zuweilen sehr schwer ist vollkommen normale Blutbilder zu finden, so legte ich den größten Wert auf die Feststellung des Umfanges und des Charakters der dynamischen Verschiebung und auf den Vergleich der Zustände vor und

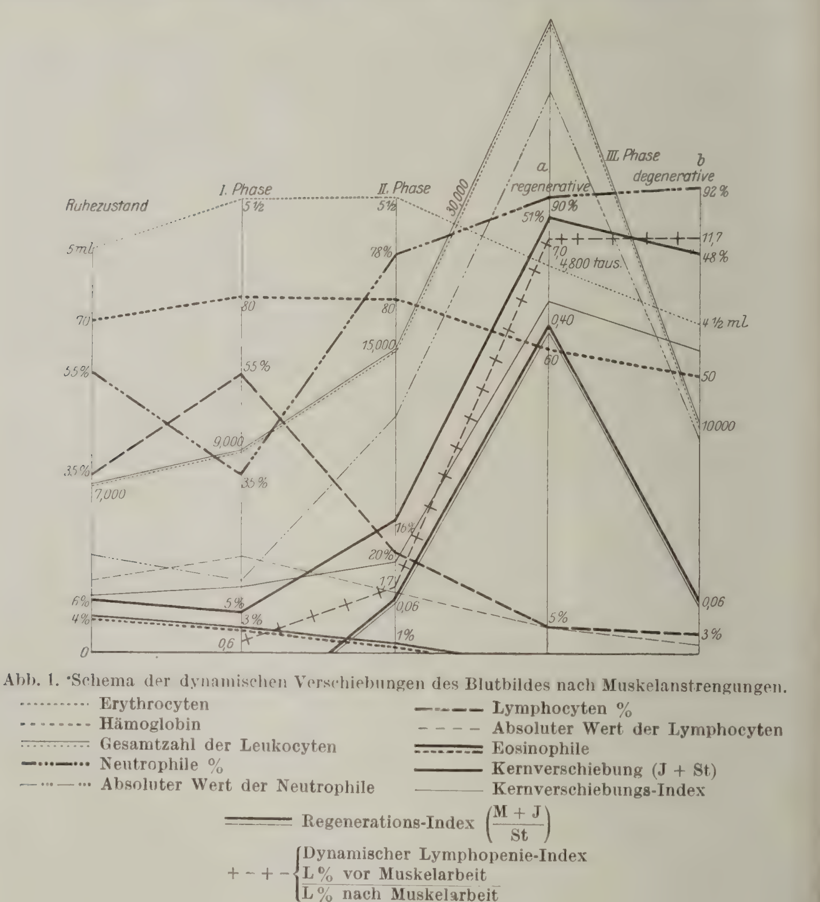



Abb. 1. Schema der dynamischen Verschiebungen des Blutbildes nach Muskelanstrengungen.

- Erythrocyten
- Hämoglobin
- Gesamtzahl der Leukocyten
- Neutrophile %
- Absoluter Wert der Neutrophile
- Lymphocyten %
- Absoluter Wert der Lymphocyten
- Eosinophile
- Kernverschiebung (J + St)
- Kernverschiebungs-Index
- Regenerations-Index $\left(\frac{M + J}{St}\right)$
- + – + – Dynamischer Lymphopenie-Index $\frac{\text{L \% vor Muskelarbeit}}{\text{L \% nach Muskelarbeit}}$

nach der Muskelarbeit untereinander. Gleichzeitig ist das normale Blutbild bei verschiedenen Gruppen der Bevölkerung mehrfach untersucht worden. Die Blutentnahmen geschahen frühmorgens im Bett, sowie während der Arbeit und abends. Der Vergleich der auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse bildete die Grundlage, auf der ich die von mir aufgestellten Gesetze aufbaute.

Die „Ermüdungsverschiebungen" sind schematisch in beifolgenden Diagrammen dargestellt (Abb. 1).

Der gesamte Symptomenkomplex dieser Verschiebungen läßt sich in 3 Phasen zergliedern; die 3. Phase kann einen regenerativen oder degenerativen Charakter haben. Jede Reaktion des Blutes beginnt mit der 1. Phase und geht mit verschiedener Schnelligkeit und unter verschiedenen Kombinationen der einzelnen Elemente, entsprechend der Zunahme der Muskelarbeit in die nächsten Phasen über.

Nach der Unterbrechung der Arbeit dauert die Reaktion fort; in vielen Fällen erreicht sie ihr Maximum erst im Ruhezustand.

Nur wenn der Untersuchte längere Zeit unter gleichmäßiger Anstrengung arbeitet [1000 km Skilauf[32, 33])], kann das Blutbild schon während des Verlaufs der Arbeit konstant werden, und zwar hat es dabei einen anderen Charakter, als während des Ruhezustandes. Diese Konstanz zeugt davon, daß der Organismus in seiner Anpassung an die neuen Bedingungen der dauernden Anstrengung ein gewisses Gleichgewicht erreicht hat.

Alle Phasen werden durch eine allmählich steigende Leukocytose gekennzeichnet; nur für den 2. Typus der 3. Phase ist ein Abfall der Gesamtzahl der Leukocytosen, jedoch nicht bis unter die durchschnittliche Norm charakteristisch. Ausgesprochene Leukopenie, unter 5000 weiße Blutzellen, haben wir noch niemals dabei beobachten können; wahrscheinlich wäre der Tod früher eingetreten.

**Beschreibung der Phasen** (Diagramme Abb. 1).

*1. Lymphocytäre Phase.* Deutlich ausgesprochen ist diese Phase nur bei vollkommen gesunden Personen und zwar nur, wenn die erste Blutentnahme (vor der Muskelarbeit) in dem Zustande vollständiger Ruhe und nach vorhergegangener Erholung und die zweite unmittelbar nach der kurzen Anstrengung ausgeführt worden sind. Diese Phase geht nämlich fast immer in die zweite über, selbst wenn der Untersuchte sich nach der Anstrengung wieder in vollem Ruhezustand befindet (siehe weiter die Bedeutung der Trainierung). Während der 1. Phase entsteht immer eine relative und absolute Lymphocytose (die Vermehrung kann über 50% des Ausgangswertes betragen). Die Zahl der Neutr. nimmt in allen Fällen relativ, sehr oft auch absolut ab. (Im Zusammenhang mit einigen bestimmten Bedingungen, siehe weiter.) Die Zahl der Eos. kann fallen, in anderen Fällen aber auch steigen. Eine Linksverschiebung der Neutr. kommt nicht zur Ausbildung; im Gegenteil, bei genauer Auszählung einer sehr großen Anzahl von Blutausstrichen kann eine deutliche Verminderung der Zahl der unreifen Formen also eine Rechtsverschiebung konstatiert werden (um 0,2%—1,0). Ebenso konnte fast niemals ein Auftreten oder eine Vermehrung der degenerativen neutr. Blutzellen (oder aktiver Blutzellen nach *Freifeld*), wo sie schon vor der Anstrengung vorhanden waren, beobachtet werden.

Die 1. Phase wird von der 2. verdrängt; dabei vollzieht sich dieser Übergang so allmählich, daß es zuweilen schwer ist zu entscheiden, welche Phase in einem bestimmten Moment vorherrscht. Waren die Muskelarbeit und der Zustand des Organismus derartig, daß wir die 1. Phase haben beobachten können, so werden wir bei den nächsten Blutentnahmen, wenn der Untersuchte schon wieder zum Zustande der Ruhe zurückgekehrt ist, den allmählichen Übergang zur 2. Phase feststellen können. Nur bei sehr kräftigen und gut trainierten Personen ist die 2. Phase sehr schwach ausgesprochen („Spuren der 2. Phase"). War dagegen die Muskelanstrengung größer, so werden wir schon unmittelbar nach der Arbeit die 2. Phase vorfinden.

*2. Neutrophile Phase.* Charakteristisch für diese Phase ist neben der fortdauernden Vergrößerung der Leukocytose der steile Anstieg der Neutr. Derselbe ist nicht nur relativ, sondern stets auch absolut. Die Zahl der Lymph. fällt. Der Gehalt des Blutes an Eos. wird deutlich geringer. *Dabei bildet sich immer eine Linksverschiebung* aus, „die dynamische Linksverschiebung der neutr. Blutzellen".

Anmerkung. Als dynamische Verschiebung bezeichnen wir die Veränderung des Verhältnisses (J + St): Sg. Nicht selten besteht auch schon vor der Arbeit eine Linksverschiebung, welche sich dann infolge der Anstrengung vergrößert.

Die Linksverschiebung ist stets stark ausgesprochen. Zuweilen können schon während dieser Phase degenerative Zellen auftreten.

*3. Intoxikationsphase.* Während dieser Phrase kann die Regeneration oder die Degeneration vorherrschen. Jeder dieser Typen kann sich unmittelbar aus der 2. Phase entwickeln, oder es kann der degenerative Typus aus dem regenerativen entstehen (nicht umgekehrt). Die 3. Phase ist nicht obligatorisch: im Gegenteil, sie bildet sich nur nach den größten Anstrengungen sowie bei geschwächten oder bei nichttrainierten Personen aus. Sie ist der Ausdruck einer pathologischen Reaktion des Organismus. *Der regenerative Typus* ist eine in hohem Maße verstärkte 2. Phase. Die Gesamtzahl der Leuk. erreicht bedeutende Werte. Ich hatte Gelegenheit, 50 000 und mehr Leuk. zu beobachten. Die Eos. verschwinden vollständig aus dem peripherischen Blut und sind sogar in dicken Tropfen nicht zu finden (absolute Aneosinophilie). Stets stark ausgesprochene absolute Lymphopenie. Wir konnten einen Abfall der Lymphocyten bis auf 2% beobachten. Stets starke regenerative Verschiebung der Neutr. mit Auftreten von charakteristischen Jugendlichen. Fast immer kann dabei auch eine gewisse Anzahl neutrophiler Blutzellen mit degenerativen Veränderungen im Kern oder im Protoplasma gefunden werden.

*Der degenerative Typus* wird noch viel seltener als der vorhergehende beobachtet. Er wird durch einen Abfall der gesamten Leuko-

cytenzahl („Weigerung des hämatogenen Apparates") oder durch eine im Verhältnis zu dem qualitativ stark veränderten Blutbild nicht genügend ausgebildete Leukocytose gekennzeichnet. Eine Verminderung der Zahl der weißen Blutzellen unter die Ausgangszahl haben wir niemals beobachten können und glauben, daß diese Erscheinung mit dem Tode zusammenfallen würde. Die Zahl der Neutr. wächst nicht mehr an, die Anzahl der Lymph. bleibt unverändert oder fällt sogar noch tiefer. Die Linksverschiebung der Neutrophylen vergrößert sich nicht, sie kann sogar geringer werden; dabei tritt besonders der Abfall der Zahl der Jugendlichen, sowie das Auftreten der verschiedensten degenerativen Zellen hervor; zuweilen können heteroplastische und auch einzelne Knochenmarkszellen gefunden werden (Promyelocyten, zuweilen auch Leukoblasten). Der ganze Ausstrich trägt ein deutlich pathologisches Gepräge und ist streng spezifisch. Neben den pathologischen Formen sind auch vollkommen normale Zellen vorhanden. Dieses Blutbild ist noch nicht genügend erforscht (buntes pathologisch-physiologisches Blutbild).

Anmerkung. Leider konnten Tierexperimente aus materiellen Gründen nicht durchgeführt werden.

Der degenerative Typus wird stets, wenn er auch nicht hochgradig ausgesprochen ist, von einem sehr schweren Allgemeinzustand des Untersuchten begleitet (Schock, Kollaps).

Auch das rote Blutbild erleidet bestimmte Veränderungen. Während der 1. Phase ist die Zahl der Erythr. gewöhnlich vermehrt; diese Vermehrung erreicht in einzelnen Fällen 2 Millionen. Während der 2. Phase kann die Zahl der Erythr. auf derselben Höhe bleiben oder etwas geringer werden. Während der 3. Phase fällt die Zahl der Erythr. stets, besonders beim degenerativen Typus. Der Hb.-Gehalt steigt in der 1. Phase auch, bleibt in der 2. Phase auf der gleichen Höhe, um in der 3. Phase zu fallen. Nur sind die Schwankungen des Hb.-Gehalts weniger stark ausgesprochen als diejenigen der Erythrocytenzahl. Die Verkleinerung der Zahl der Erythr. wird oft von dem Auftreten pathologischer roter Blutkörperchen von Anisocytose, zuweilen auch Poikylocytose u. dgl., begleitet. Doch sind diese Veränderungen nicht stark ausgesprochen.

Diese Verschiebungen des Blutbildes bilden selbstverständlich nur ein Schema, welches den tatsächlichen Schwankungen des Blutbildes nach Muskelarbeit entspricht, aber in deren Grenzen die einzelnen Elemente auf die verschiedenste Weise kombiniert sein können (in Analogie mit den pathologischen Verschiebungen). Die verschiedenen Kombinationen der Elemente meines Schemas werden durch Bedingungen hervorgerufen, auf die ich noch zu sprechen kommen werde.

Da viele Autoren, besonders die russischen[34]) noch immer auf der Forderung der Angabe der absoluten Zahlen für die einzelnen Blutzellen

bestehen, so möchte ich hier kurz die Frage über die Beziehungen zwischen den relativen und den absoluten Ergebnissen streifen; alles, was hierüber zu sagen wäre, hat auch für die pathologischen Verhältnisse Geltung. Es wird vielfach behauptet, daß die relativen Zahlen allein nicht die geforderten Aufschlüsse zu geben vermögen. Wir können diesen Standpunkt nicht teilen. Gerade die relativen Zahlen, welche eine Momentaufnahme der Zusammensetzung des peripherischen Blutbildes, sozusagen seine Projektion bilden, besonders bei der Feststellung der dynamischen Veränderungen, geben die getreueste Abbildung der Funktion des Blutsystems. Ferner stimmen wir vollkommen mit *Schilling* überein, wenn er behauptet, daß für die praktischen Zwecke der Pathologie oder der Physiologie, für die symptomatische, diagnostische oder prognostische Orientierung, die Auszählung der Formel in relativen Werten vollkommen genügt. In der Tat, wenn wir die Kurven unseres Diagramms näher betrachten und die absoluten Werte den relativen gegenüberstellen, so können wir uns davon überzeugen, daß sie mehr oder weniger parallel verlaufen. Die Kurve der Gesamtzahl der Leukocyten entspricht der absoluten und relativen Neutrophilenkurve. Die Kurve der absoluten Lymphocytose entspricht dem relativen Gehalt des Blutes an diesen Zellen; letztere Kurve gibt sogar einen besseren Überblick. Hätten wir aber das Bedürfnis, eine größere und praktische wichtigere Schwankung der Gesamtleukocytenzahl genauer festzustellen, so könnten wir von dem ausgezeichneten Verfahren *Schillings* der Bewertung der Gesamtzahl im Blutausstrich Gebrauch machen. Daß die richtige Ausführung dieses Verfahrens einige Erfahrung verlangt, ist ja richtig, jedoch setzt nicht jede ernste Arbeit des Arztes oder des Physiologen eine gewisse Erfahrung voraus?

Zwischen den Veränderungen der Gesamtzahl der Erythr. und dem Hb.-Gehalt besteht auch ein weitgehender Parallelismus. Haben wir Grund, anzunehmen, daß dieses Verhältnis gestört ist, und ist die Divergenz groß genug, um eine praktische Bedeutung zu erlangen, so kann wiederum bei einiger Erfahrung, einen tadellosen Blutausstrich vorausgesetzt, schon der Charakter der roten Blutkörperchen unsere Aufmerksamkeit darauf lenken; dann können wir noch immer zur genaueren Blutuntersuchung schreiten. Darüber haben *Schilling* und seine Schüler so oft und in so überzeugender Weise gesprochen, daß es an der Zeit wäre, zu einem abschließendem Urteil zu kommen und ein einheitliches Verfahren der Blutuntersuchungen für praktische Zwecke auszuarbeiten. Die akademischen Forderungen für genaue theoretische Forschungen sind selbstverständlich nicht mit dieser Aufgabe zu verwechseln.

Ich möchte den 2 letzten Kurven etwas mehr Aufmerksamkeit widmen. Sie entsprechen dem Verschiebungsindex (*Schilling*) und dem

von mir vorgeschlagenen und auf dem 8. Allrussischen Kongreß für innere Medizin ausführlich auseinandergesetzten Regenerationsindex (RJ), von welchem ich schon seit einiger Zeit Gebrauch mache und welcher auch für pathologische Verhältnisse von Bedeutung sein kann. Wie aus der Kurve ersichtlich, verläuft die Indexverschiebung $\left(\frac{M + J + St}{Sg}\right)$ der Verschiebung (M+J+St) in % fast parallel. Das ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb Schilling selbst (s. seine Arbeiten) fast nur von der Verschiebungskurve Gebrauch macht. Nur in einzelnen bestimmten Fällen kommt dem Index der Verschiebung praktische Bedeutung zu.

Für die Charakteristik der Funktion des neutrophilen Systems ist der R-I $\left(\frac{M + J}{St}\right)$ verglichen mit der Größe der gesamten Verschiebung von größerer Wichtigkeit. Die Kurve dieses Indexes verläuft gewöhnlich der Kurve der Verschiebung nicht parallel. Bei normalem Zustande des Organismus ist der RI gleich Null oder positiv (+). Während der 1. Phase der myogenen Leukocytose ist er auch noch gleich Null oder beginnt zu steigen. Während der 2. Phase muß er schon deutlich positiv sein, bleibt jedoch unter 0,10, während der 3. Phase aber steigt er bei dem regenerativen Typus derselben über 0,10 (zuweilen bis 1,0); beim degenerativen Typus fällt er wieder, und zwar nicht selten unter 0,1. Wenn wir eine größere Anzahl von Hämogrammen, wie sie Schilling und seine Schüler bei verschiedenen pathologischen Zuständen bringen, näher betrachten, so können wir ihnen bezüglich dieses Indexes viel Interessantes entnehmen.

Schließlich machen wir noch von einem Index Gebrauch, von dem dynamischen Lymphopenieindex. Er drückt die Beziehung zwischen der Anzahl der Lymphocyten (in %) vor der Muskelarbeit und der jenigen unmittelbar oder in einem bestimmten Zeitraum nach der Muskelarbeit, wenn die Anstrengung stark war, aus. In der 1. Phase bleibt dieser dynamische Index gewöhnlich unter 1,0, in der 2. beträgt er 1,0—2,0, um während der 3. bis auf 10,0 zu steigen.

Das ist das normale Schema der Leukocytosen bei Muskelanstrengungen. Als normal bezeichnen wir es, weil diese Ergebnisse an Gesunden (einige hundert Personen, über 3000 Blutuntersuchungen) erhalten worden sind.

Da die Qualität der Muskelarbeit und ihre Intensität sich am leichtesten bei Turn- und Sportübungen feststellen lassen, so wollen wir hier die Übungen schildern, welche bei dem Gesunden eine bestimmte Phase der Blutverschiebung hervorrufen.

Die 1. Phase kann auftreten nach einem Lauf auf eine Distanz von 100 m, 1000 m, ja bis 2—3 km. Eine Turnübung, welche 15—30 Min. dauert, ruft oft die 1. Phase hervor, ebenso Übungen an Apparaten (15—20 Min.). Wenn wir die Untersuchung $^1/_2$—1 Stunde nach Beendigung des Laufes auf 100 m ausführen, so sind schon Merkmale der 2. neutrophilen Phase vorhanden; stets können dabei Symptome einer, wenn auch nur schwach ausgesprochenen Regeneration gefunden werden.

Die 2. Phase tritt nach der größten Mehrzahl der Muskelanstrengungen, besonders der lang dauernden auf. Verhältnismäßig oft kann auch der 1. Typus der 3. Phase beobachtet werden. Doch diese Reaktion ist schon pathologisch, sie zeugt von einer ungenügenden Anpassung des Organismus an die betreffende Arbeitsleistung (ausführlichere Angaben über die praktischen Resultate unserer Untersuchungen siehe in der 2. Mitteilung).

Wir sind somit zu dem für die praktische Wertung der Reaktion des Blutsystems auf die Muskelarbeit wichtigsten Punkte gelangt — zu den individuellen Eigentümlichkeiten der beschriebenen Blutveränderungen. Das angeführte Schema der Verschiebung bedeutet nur die durchschnittliche Norm. Die verschiedenen Grade der Verschiebung und die mannigfachen Einzelheiten hängen von den besonderen Eigenschaften des Organismus ab, sowie von dem Zeitpunkte, in welchem die Blutentnahme geschah. Alle diese Bedingungen können in dem Begriff der Angepaßtheit des Organismus an die zu untersuchende Muskelanstrengung zusammengefaßt werden. Drei wichtigste Momente sind dabei zu berücksichtigen: 1. Der Trainierungszustand, die Gewöhnung des Organismus an eine bestimmte Arbeit. 2. Die mehr oder weniger ausgesprochene relative Schwächung des Organismus durch verschiedene physiologische und pathologische Momente, wie z. B. allgemeine Ermüdung, Nervosität, leichte, latente, nicht manifeste Krankheiten, verschiedene Arten von leichten Intoxikationen, Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten u. dgl. Ein besonderes Interesse bieten die Reaktionen bei denjenigen Personen, die an der Grenze von Gesundheit und Krankheit stehen und von den Pathologen und Ärzten zu Gesunden, von den Physiologen zu Kranken gezählt werden. 3. Die dritte zu berücksichtigende Bedingung ist der Zustand des Untersuchten während der ersten Blutentnahme. Auch ein gesunder, kräftiger, gut trainierter Mensch kann zur Untersuchung im Zustand allgemeiner Ermüdung kommen, sei es nach einer schlaflosen Nacht, nach einem schweren seelischen Erlebnis, nach geschlechtlichem Exzess, nach reichlichem Alkoholgenuß und anderen derartigen Störungen der normalen Lebensprozesse, am öftesten des Stoffwechsels und des Gleichgewichts des endokrinen Systems.

Alle diese Umstände beeinflussen den Charakter der Verschiebung des Blutbildes. Je größer der Trainierungszustand im allgemeinen und die Gewöhnung an physische Arbeit überhaupt sowie das Training in einer bestimmten Richtung und die Gewöhnung an die betreffende Übung, desto geringer ist die Blutveränderung, desto schwächer bei der gleichen Anstrengung die neutr. Blutverschiebung. So konnte z. B. gewöhnlich nach einem 12—15 km-Skiwettlauf ein völliger Eos.-Schwund (absolute Aneosinophilie) vermerkt werden. Dagegen konnten diese Zellen bei gut trainierten Skiläufern selbst noch nach größeren Läufen, und zwar im einfachen Ausstrich gefunden werden. Die Lymphopenie der 2. und 3. Phase bildet sich bei kräftigen und gut trainierten Personen auch in geringerem Maße aus, als bei nicht trainierten, und besonders, als bei Personen, die durch irgendeinen nicht manifesten Krankheitsprozeß geschwächt sind. In sehr seltenen Fällen trat gar keine Lymphopenie ein nach solchen Anstrengungen, nach welchen sie sonst stark ausgesprochen zu sein pflegt. Je weniger die Untersuchten trainiert und je schwächer sie sind, desto deutlicher sind alle diese Verschiebungen ausgesprochen, so z. B. zeichnen sich die Rekonvaleszenten nach infektiösen und toxischen Krankheiten, oder Personen mit nicht manifesten krankhaften Prozessen (latente Malaria, Intoxic. Tuberc.) durch eine besondere Labilität des Blutes aus. Wir haben oft beobachten können, daß bei latenter Malaria eine morgens in vollem Ruhezustande festgestellte Leukopenie (3—4 Tausend Leuk.) im Laufe des Tages oder schon in den Morgenstunden, aber nachdem der Untersuchte aufgestanden und, ohne eine bestimmte Arbeit zu verrichten, die üblichen notwendigsten Bewegungen ausgeführt hatte, in eine ebenso deutlich ausgesprochene Leukocytose (9—10 000 Leuk.) umschlug.

Ebenso haben wir oft die Ausbildung der 3. Phase bei geschwächten Personen beobachten können nach einer Anstrengung, welche bei kräftigeren nur die 1. oder eine schwach ausgesprochene 2. Phase hervorrief.

Ist der Zustand einer sonst kräftigen und gut trainierten Person am Tage der Untersuchung aus irgendeinem Grunde nicht normal (Ermüdung u. dgl.) so ist die Verschiebung größer, die Reaktion des Blutbildes erreicht eine weitere Phase, als im normalen Zustand.

Eine durch verschiedene Ursachen hervorgerufene Schwächung des Organismus führt nicht nur zu einer Verstärkung der Verschiebung, sondern auch zu Änderungen der intrazellulären Prozesse, welche wahrscheinlich mit der Zellengenese zusammenhängen. Ich meine die relativ oft auftretenden typischen degenerativen Neutr. (s. Abb. 2). Derartige beschädigte Neutr. treten manchmal nur in vereinzelten

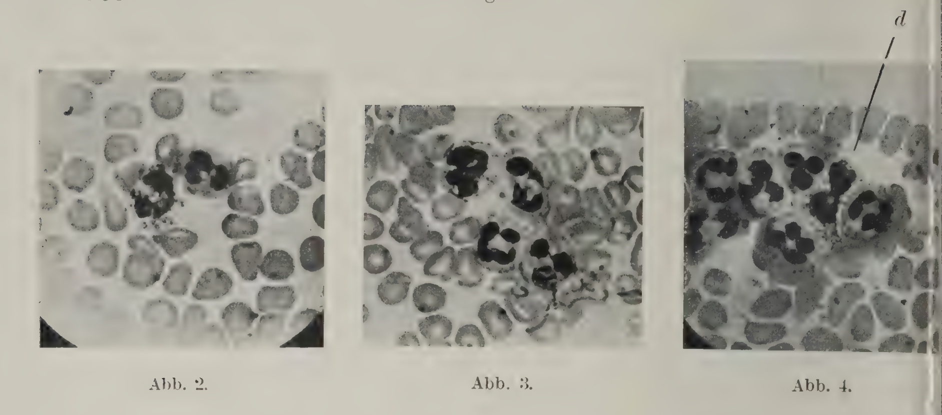
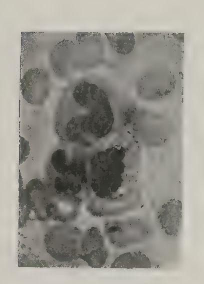
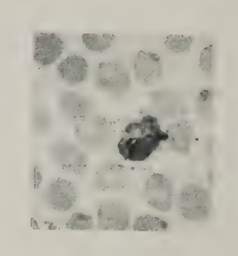



Abb. 2. Abb. 3. Abb. 4.





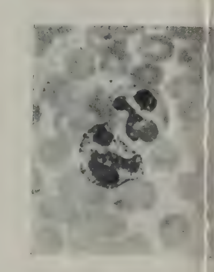
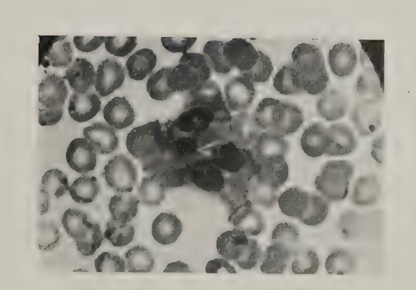


Abb. 5. Abb. 6. Abb. 7.

Abb. 2—7. Mikrophotogramme der Neutrophilen mit degenerativ gekörntem Protoplasma. Foku (Zeiss) Okularlinse H. Ob. $^1/_{12}$ Leitz.
*d* = Neutrophile mit degenerativ gekörntem Protoplasma.



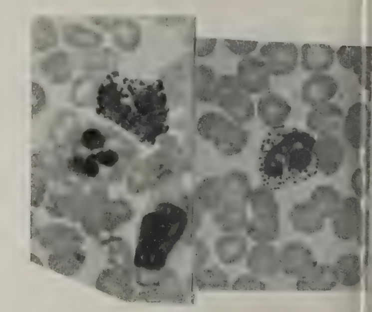




Abb. 8. links Abb. 9. rechts

Abb. 8. Zwei Neutrophile mit degenerativen Kernen. Die untere Zelle im Stadium beginnender Cytolyse.

Abb. 9. Zellen aus demselben Präparat. Links ein Basoph, ein normaler segment. Neutroph. und ein Monocyt; rechts eine neutrophile Zelle mit degenerativen Körnern. Die Farbe der Körner unterscheidet sich deutlich von derjenigen der basophilen Körner.

Exemplaren auf (1—2%); in anderen Fällen erreicht ihre Zahl 5—10% aller Leukocyten. Der Unterschied von dem typischen pathologischen toxischen Blutbilde besteht darin, daß beim pathologischen Blutbilde alle Zellen in gleichem Maße verändert sind, während in unseren Fällen die pathologischen Zellen neben vollständig gesunden und normalen Blutelementen auftreten.

Infolge dieser Abhängigkeit des Reaktionsgrades bei Muskelanstrengung von den drei erörterten Momenten, insbesondere aber von dem Gesundheitszustande und vom Maße der Trainierung, können bei Untersuchungen von verschiedenen Gruppen von Sportsleuten oder auch von Fabrikarbeitern Ergebnisse gewonnen werden, die stark voneinander differieren.

Ich bezweifle nicht, daß in Deutschland die verschiedenen Sportleistungen weniger große Verschiebungen hervorrufen, da der Grad der Trainierung in Sport und in der leichten Athletik in Deutschland höher ist, als in Rußland, wo die physische Erziehung erst in Entwicklung begriffen ist, und wo weite Volksmassen zu den Sportleistungen und Turnübungen neu hinzugezogen werden; selbstverständlich wird dabei das Trainierungssystem in vielen Fällen nicht streng genug eingehalten, trotzdem dieser Frage viel Aufmerksamkeit gewidmet wird. Andererseits müssen in Amerika noch günstigere Resultate gewonnen werden als in Deutschland, da der Einfluß der Kriegsjahre und die ungünstigen Lebensbedingungen der deutschen Bevölkerung sich gelten machen müssen.

Die Bedeutung dieser 3 Bedingungen ist vielfach bestätigt worden. Ich will hier nur noch einige Beispiele, welche ich aus einer großen Anzahl ähnlicher Untersuchungen herausgreife, anführen.

*Tabelle 1.*

5-Kilometerlauf (durchschnittliche Ergebnisse)

| | Hb. | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. | Ges.-Zahl d. Er. | Ges.-Zahl d. Leukoc. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor dem Lauf. . | 88,0 | 0,3 | 2,7 | 0,1 | 5,3 | 57,6 | 28,6 | 5,3 | 5 550 000 | 6 400 |
| Nach dem Lauf . | 89,5 | 0,5 | 1,4 | 0,4 | 8,2 | 62,0 | 22,0 | 5,5 | 5 550 000 | 8 600 |
| O . . . nach einem 5-Kilometerlauf: | | | | | | | | | | |
| Vor dem Lauf. . | 80,0 | — | 5,0 | — | *3,0* | 36,0 | 51,0 | 5,0 | 5 100 000 | 8 250 |
| Nach dem Lauf . | 72,0 | — | *1,0* | 1,0 | *42,0* | 40,0 | 10,0 | 6,0 | 4 600 000 | 14 100 |

Der Lauf wurde von O. schlecht vertragen. Andere Untersuchungen, darunter auch psychologische, ergaben auch ungünstige Resultate.

*Tabelle 2.*

Marathonlauf (40-Kilometerlauf) (durchschnittliche Ergebnisse).

| | Hb. | Ges.-Zahl. d. Er. | Ges. Zahl d. Leukoc. | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor dem Lauf. . | 87,0 | 5 100 000 | 7 300 | 0,4 | 4,0 | 0 | 6,0 | 56,6 | 26,0 | 7,0 |
| Nach dem Lauf . | 81,0 | 4 600 000 | 21 700 | 0 | 0 | 2,0 | 23,3 | 61,0 | 7,0 | 6,7 |

D . . . nach dem Marathonlauf, welchen er schon nach 20 km unterbrechen mußte, und zwar bei schlechtem Allgemeinzustande:

| | Hb. | Ges.-Zahl. d. Er. | Ges. Zahl d. Leukoc. | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor dem Lauf. . | 74 | 4 700 000 | 11 800 | 1,0 | 4,0 | *1,5* | *18,5* | 30,0 | 29,0 | *16,0* |
| Nach dem Lauf . | 80 | 4 600 000 | *16 400* | 0 | 0 | *8,5* | *52,5* | 22,0 | 7,0 | 10,0 |

Er litt früher an Malaria, welche wahrscheinlich in latenter Form auch zur Zeit der Untersuchung bestand. Seine Leukocytenkurve ist sehr charakteristisch. Obgleich der Ausgangswert ein hoher ist (11. 800), steigt die Gesamtzahl der Leukocyten auf 16 000, das ist weniger als bei Gesunden nach 40 km-Lauf.

*Tabelle 3.*

10-Kilometermarsch (durchschnittliche Ergebnisse).

| | Hb. | Ges.-Zahl d. Leuk. | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor dem Marsch . . . . . | 79 | 7 800 | 0,5 | 3,3 | 0,2 | 8,0 | 53,0 | 28,0 | 7,0 |
| Nach dem Marsch . . . . | 84 | 12 500 | 0,5 | 1,5 | 0,6 | 16,0 | 55,0 | 22,4 | 4,0 |
| S . . . nach einem 10-Kilometermarsch | | | | | | | | | |
| Vor dem Marsch . . . . . | 86 | 9 800 | 0,5 | 3,5 | 0 | 32,5 | 23,5 | 28,0 | 12,0 |
| Nach dem Marsch . . . . | 77 | 14 500 | 0 | 2,0 | 32,0 | 42,5 | 25,5 | 21,5 | 8.0 |

Malaria in der Anamnese. Vertrug den Marsch schlechter als die übrigen.

*Tabelle 4.*

T . . . nach dem Wettlauf auf 5 km, von denen er nur 3 km hat zurücklegen können:

| | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. | Ges.-Zahl d. Leuk. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nach dem Lauf . . . . | 0 | 2,0 | 0 | *10,0* | 82,0 | *4,0* | 2,0 | 10,000 |

In Tabelle 4 bringe ich das Hämogramm eines der besten Moskauer Läufer T. auf mittlere und größere Distanzen (3—10 km); er kommt fast immer als Erster ans Ziel und zwar in sehr gutem Zustande. Er ist immer gut trainiert. Dieses Mal konnte er eine Distanz von 5 km nicht bewältigen. Vor kurzem (2 Monaten) hat er eine Scharlach-

erkrankung durchgemacht. Leider ist sein Blut vor dem Laufe nicht untersucht worden

Tabelle 5 enthält 2 Untersuchungen aus der Gruppe der Schlittschuhläufer welche *1,5 km und gleich darauf 10 km* zurücklegen mußten. Diese beiden Untersuchungen sind ihrem Wesen nacheinander entgegengesetzt.

*Tabelle 5.*

| | Hb. | Ges.-Zahl d. Leuk. | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| R . . . vor dem Lauf . . . | 80 | 6 200 | — | 4,0 | — | 5,5 | 58,5 | 26,5 | 5,5 |
| nach dem Lauf . . | 84 | 10 400 | — | 3,0 | — | *2,0* | 40,5 | *48,0* | 6,5 |

Dieses Blutbild stammt von einem älteren (40 Jahre alten) sehr erfahrenen und gut trainierten Leningrader Schlittschuhläufer, der auch im Auslande gut bekannt ist. Alle seine Blutbilder waren ebenso günstig. Bei allen anderen Teilnehmern des Wettschlittschuhlaufes konnte eine stark ausgesprochene neutrophile Phase mit teilweise regenerativem Einschlag gefunden werden.

K . . . (1,5 km und sofort noch 10 km):

| | Hb. | Ges.-Zahl d. Leuk. | Bas. | Eos. | Jug. | St. | Sg. | Ly. | Mon. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor dem Lauf . . . . . . | 87 | 11 400 | — | 0,5 | 1,0 | 8,0 | 54,5 | 33,0 | 6,0 |
| Nach dem Lauf . . . . . | 72 | 13 500 | — | 0 | 0 | 12,5 | 74,5 | 8,0 | 5,0 |

Dieser Untersuchte litt an Furunkulose. Obgleich ein erfahrener und kräftiger Schlittschuhläufer, beendete er diesen Wettlauf bei schlechtem Allgemeinbefinden. Die anderen Reaktionen des Organismus waren ebenfalls ungünstig.

Diese Beispiele zeigen, wie individuell verschieden die Verschiebung nach Muskelanstrengung sein kann, und wie sie uns über die verschiedenen Eigenschaften und Fähigkeiten des Organismus Auskunft zu geben vermag. Weitere Beispiele wird der Leser in der nächsten Mitteilung finden, wo die Ergebnisse der Untersuchungen nach verschiedenen Arten von Muskelübungen (in Diagrammen) geschildert sind.

Um eine einfache Wertung der Ergebnisse zu ermöglichen und nicht von der physiologischen Norm, welche bekanntlich [16, 23)] großen Schwankungen unterliegt, ausgehen zu müssen, ist es am zweckmäßigsten den dynamischen Standpunkt zum Ausgangspunkt zu machen. Dabei wird der Unterschied zwischen den Blutbildern vor und nach der betreffenden Blutuntersuchung berücksichtigt, sowie der Grad der Abweichung des Blutbildes vor der körperlichen Anstrengung von der mittleren physiologischen Norm.

## Literatur.

[1]) *Naegeli*, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1923. — [2]) *Schilling*, Das Blutbild. 1924. — [3]) *Schittenhelm*, Handbuch der Krankheiten des Blutes. 1925. — [4]) *Rieux*, Haematologie clinique. 1924. — [5]) *Arneth*, Die qualitative Blutlehre. 1920. — [6]) *Kestner* u. *Knipping* System der Ernährung. 1924. — [7]) *Benedict*, Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) **6**. 1920 u. a. — [8]) *Schilling*, Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wochenschr. 7, 9, 12, 13, 15. 1925. — [9]) *Cohnstein* u. *Zuntz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **42**. 1888. — [10]) *Grawitz*, Folia haematol **9**. 147; Dtsch. med. Wochenschr. 1910; Zeitschr. f. klin. Med. **21**. — [11]) *Becher*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **31**. 1918. — [12]) *Waldmann*, Arch. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**. 1923. — [13]) *Schenk*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 30. — [14]) *Ernst* u. *Herxheimer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**. 1924. — [15]) *Herxheimer*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**. 1924. — [16]) *Egoroff*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, Heft 5. 1924. — [17]) *Kasper*, Zeitschr. f. d. ges. physikal. Therapie **30**, Heft 1. 1925. — [18]) *Rosenthal*, Myogene Leukocytose. — [19]) *Finkenstein*, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1910. — [20]) *Rautmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**. 1924. — [21]) *Gringot*, Irkutsche Zeitschr. f. Med. **3**. 1925 (russisch). — [22]) *Gross* u. *Kestner*, Zeitschr. f. Biol. **4**. 1919. — [23]) *Nomikoß*, Leukocytose und Arnetsches Blutbild. Aus dem Krankenhaus Moabit 1911. — [23]) *Con*, Zeitschr. f. Biol. **70**. 1920. — [25]) *Arneth*, Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. — [26]) *Egoroff*, Mosk. med. Zeitschr. **6**. 1925. — [27]) *Egoroff*, Physiche Kultur in wissenschaftlicher Beleuchtung **1**. 1923 (russisch). — [28]) *Egoroff*. Therapeutisches Arch. Moskau **2**. 1924. — [29]) *Egoroff*, Mosk. med. Zeitschr. **7**. 1925. — [30]) *Egoroff*, Theorie der physischen Kultur **5** u. **6**. 1925 (russisch). — [31]) *Egoroff*, *Tschirkin* u. *Kauffmann*, ebenda **2**. — [32]) Nachrichten der physischen Kultur 1923—1924 (russisch). — [33]) Prof. *Westenrick*. Theorie u. Praxis d. phys. Kultur (russisch) 1926. — [34]) *Moschkowski*, Dtsch. med. Wochenschr. **51**. 1925. — [35]) *Eckert*, Zeitschr. f. Biol. **71**. 1921. — [36]) Hämoglobinometrie. Zentralbl. f. inn. Med. **2**. 1925.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. — Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *His.*)

# Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände.

## I. Teil: Theoretisches.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Helmut Petow.**

*(Eingegangen am 25. September 1926.)*

### I.

In neuerer Zeit mehren sich die Stimmen derjenigen, die das Asthma bronchiale als eine ätiologisch einheitliche Erkrankung auffassen. Über das Wesen dieser einheitlichen Ätiologie aber gehen die Ansichten auseinander, und zwar im großen und ganzen nach zwei Richtungen. Eine Anzahl bedeutender Forscher ist mit guten Gründen der Meinung, daß das Asthma bronchiale ein Symptomenkomplex sei, der auf dem Boden einer angeborenen oder erworbenen Idiosynkrasie durch stoffliche Antigene ausgelöst werde (*Walker*, *Coca*, *Cooke*, *Hurst*, *Rolleston*, *Freemann*, *Doerr*, *Widal*, *Ancona*, *Frugoni*, *Storm van Leeuwen*).

Mit nicht weniger guten Gründen vertreten dagegen andere, z. B. *Marx*, *Treupel*, *Saenger*, *Sadger* und *Costa*, die Auffassung, daß das Asthma bronchiale eine Psychoneurose sei, und wieder andere sprechen von einer Vagusneurose.

Aus beiden Lagern wird zugegeben, daß gelegentlich auch noch andere ätiologische Faktoren eine Rolle spielen könnten. Und schließlich gibt es eine Anzahl von Forschern, die die verschiedensten Ursachen für das Asthma bronchiale aufzählen. So teilt z. B. *Kämmerer* ein:

1. Allergisches Asthma,
2. Toxisches Asthma,
3. Unspezifisches Reflexasthma,
4. Konstitutionell psychopathisches Asthma,
5. Mischformen.

Was aber auch immer die Ätiologie des Asthma bronchiale sein möge, so stimmen doch heute nahezu alle darin überein, daß die nächste Ursache des charakteristischen Syndroms eine anfallsweise auftretende Stenose der feinsten Bronchialäste sei.

Wie allerdings diese Stenose zustande komme, auch darüber sind die Meinungen geteilt.

Nachdem *Wedemayer* (1828) gezeigt hatte, daß elektrische Reizung eine Kontraktion der kleinen Bronchien hervorruft, wurde zunächst allgemein angenommen, daß die den Asthmaanfall verursachende tiefliegende Stenose durch einen Spasmus der Bronchialmuskulatur zustande komme. Dieser Meinung schlossen sich unter anderen auch *Trousseau* (1864) und *Biermer* (1870) an. Anatomische, physiologische und pharmakologische Studien förderten die Kenntnis von der Innervation der Bronchialmuskulatur. *Beer*, *Brodie* und *Dixon*, *Dixon* und *Ranson*, *Prevost* und *Salor*, *Januschke* und *Pollak*, *Trendelenburg*, *Baer* und *Pick*, *Pal*, *Rittmann* zeigten, daß auf Vagusreizung die Bronchialmuskulatur sich kontrahiert, und *Dixon* und *Ranson* fanden im Sympathicus die Bronchodilatatoren (s. auch *Jackson*, *Baer* und *Pick*, *Cloetta*, *Weber*, *Modrakowski*, *Januschke* und *Pollak*).

Alle diese Beobachtungen stützten die Theorie, die im *Bronchospasmus durch Vagusreizung* die unmittelbare Ursache des asthmatischen Anfalls sah. Vor allem aber gewann sie durch die bahnbrechenden Arbeiten von *Eppinger* und *Hess* größte Verbreitung und vielfache Anerkennung. *Eppinger* und *Hess* stellten den Typus des Vagotonikers (und Sympathikotonikers) auf, der charakterisiert sein soll durch eine Übererregbarkeit des parasympathischen (sympathischen) Nervensystems. Diese konstitutionelle Disposition ergibt nach *Eppinger* und *Hess* den Boden, auf dem sich die vagotonischen Neurosen, u. a. auch das Asthma bronchiale, entwickeln. Diese heuristisch so überaus förderliche Konstruktion mußte im Laufe der Zeit wesentlichen Korrekturen unterworfen werden. Es würde uns aber von unserem Wege abführen, wollten wir alle Wandlungen und Umdeutungen hier aufzählen.

Was das Asthma anbetrifft, so müßte man zunächst fragen: Wo im vagischen System ist diese Veränderung zu suchen, die die Übererregbarkeit bedingt? Im Vaguskern? Oder in den übergeordneten Zentren? Im Ganglion oder der Nervenfaser? Oder nicht vielleicht im Erfolgsorgan? Denn warum hat der eine Vagotoniker ein Asthma, der andere eine Herzneurose, eine Colitis membranacea, eine Urticaria? Gerade diese Mannigfaltigkeit der vagotonischen Organneurosen läßt es offenbar am einleuchtendsten erscheinen, die Übererregbarkeit in das Erfolgsorgan selbst zu verfolgen, sei es in die Nervenendigungen oder auch in die Muskelfasern.

Gegenüber der Theorie des Bronchospasmus ist seit langem die Stenosierung der Bronchiolen durch die sog. *Fluktionstheorie* erklärt worden. Schon *Bretonneau* glaubte, daß das Atemhindernis durch eine Kongestion der Lunge bedingt sei, und *Traube* (1862) sah im Asthma

einen akuten Lungenkatarrh auf nervöser Basis. *Weber* glaubte, daß eine akute Schwellung der Bronchialschleimhaut den Anfall am ehesten erkläre, eine Auffassung, die auch von *Moritz* (1884) und *Strümpell* (1910) nachdrücklichst vertreten wurde. *Strümpell* wies als erster auf die nahen Beziehungen zwischen exsudativer Diathese und Asthma hin, und *Pescatore* verglich die beim asthmatischen Anfall in der Bronchialschleimhaut sich abspielenden Vorgänge mit denen, die das angioneurotische Ödem an Haut, Zungen- und Kehlkopfschleimhaut hervorbringt. Diese Ansicht wird gestützt durch die Erfahrung, daß Asthma und Urticaria häufig vergesellschaftet sind. Auch die schon von *Kraus* und *Biedl* und von *Schittenhelm* und *Weichhardt* zum Vergleich herangezogenen Erscheinungen an der Lunge des anaphylaktischen Meerschweinchens scheinen nach den Untersuchungen von *Schmidt* und *Barth*, von *Busson* und *Ogata* u. a. für die Fluktionstheorie zu sprechen.

Wie aber kommt diese Schleimhautschwellung zustande? kann auch hier eine nervöse Übererregbarkeit etwa des Vagus die Ursache sein?

Der Vagus wirkt, wie bekannt, auf die Speichel-, Magen- und Darmsekretion fördernd ein, ein Effekt, der durch Atropin gehemmt werden kann. *Rossbach*, *Siegel*, *Arnoldi* und *Cushney* sind nun der Ansicht, daß Atropin die Schleimsekretion in den Bronchien ebenso hemme wie die Speichelsekretion, und man könnte hieraus vielleicht schließen, daß Vagusreizung die Sekretion der Bronchialschleimhaut fördere. Andere Forscher sind jedoch nicht dieser Ansicht (*Januschke*, *Strümpell*, *Morawitz*, *Bauer*). Nach unseren Erfahrungen allerdings kann Atropin sehr wohl die Bronchialsekretion hemmen, doch glauben wir nicht, daß dieses gegen die Fluktionstheorie spricht; denn die sog. Fluktion braucht keineswegs wesentlich mit vermehrter Sekretion einherzugehen. Sie ist vielmehr eine Schwellung der Schleimhaut selbst, die durch eine Hyperämie oder durch eine ödematöse Durchtränkung oder wahrscheinlich durch dieses beides zustande kommt. *Winter* führt den asthmatischen Anfall auf eine Erweiterung der Lungencapillaren zurück. Nach *Grossmann*, *Schmidt* und *Barth* sind die Lungen anaphylaktischer Meerschweinchen sehr blutreich, und *Storm van Leeuwen* fand bei allergisch-asthmatischen Tieren eine starke Rötung der Bronchialschleimhaut. Auch die Sektionsprotokolle von verstorbenen Asthmatikern verzeichnen des öfteren eine Hyperämie der Bronchialschleimhaut. Eine Hyperämie scheint also beim asthmatischen Anfall eine wesentliche Rolle zu spielen, aber allein genügt sie nicht, ihn hervorzurufen, denn eine noch so starke Lungenstauung allein macht keinen Asthmaanfall (*Goldschmidt*). Vieles spricht dafür, daß während des Anfalles eine ödematöse Schleimhautschwellung besteht. Vor allem ergibt sich das aus den Versuchen von *Schmidt* und *Barth*, *Busson* und *Ogata*, *Storm van Leeuwen* und *Mauwaring*. Der zuletzt genannte Forscher durchspülte

die Gefäße der überlebenden Lunge von sensibilisierten Hunden mit Ringerlösung und sah dann, wenn der Spülflüssigkeit Antigen zugesetzt wurde, große Mengen Flüssigkeit aus der Trachea fließen. Die Durchlässigkeit der Lungengefäße war also durch den Einfluß des Antigens vermehrt worden; selbst Kolloide passierten die Capillarwand.

Über die vasomotischen Nerven der Bronchialschleimhaut sind die Akten noch nicht geschlossen. *Weber* und *Langlois* und *Desbouis*, *Tigerstedt* und *Larsell* und *Mason* kamen zu der Überzeugung, daß die Vasomotoren der Lunge nicht im Vagus oder Sympathicus verlaufen, während *Le Blanc* und *Mitarbeiter* im Vagus Vasodilatatoren, im Sympathicus Vasoconstrictoren fanden.

Ob und wie die *Durchlässigkeit* der Capillaren durch nervöse Einflüsse gesteuert wird, auch darüber ist zur Zeit ein abschließendes Urteil nicht möglich. Aber nach *Doerr* sind die glatten Muskeln und die Endothelzellen der Capillaren, also die Erfolgsorgane selbst, das eigentliche „Schockgewebe", und *Dale* und *Laidlow* sind der Meinung, daß die exquisiten Schockgifte wie Histamin ohne Vermittlung von Nervenfasern auf die Capillarendothelien wirken.

Als Ergebnis dieses kurzen Überblickes können wir somit festlegen, daß jene somatischen Veränderungen, die der Überempfindlichkeit parallel gehen, wahrscheinlich in den Erfolgsorganen, den glatten Muskelfasern und den Endothelzellen, gesucht werden müssen.

## II.

Die weitverbreitete Meinung, daß das Asthma durch eine Erhöhung des Tonus und durch eine Übererregbarkeit im parasympathischen Nervensystem seine Erklärung finde, gründet sich im wesentlichen auf pharmakologische Untersuchungen.

Die Tatsache, daß es eine Gruppe von Menschen gibt, die auf Pilocarpin und Atropin stärker, auf Adrenalin schwächer reagieren als andere, und daß wiederum eine 2. Gruppe auf Adrenalin besonders anspricht, hatte zu der Auffassung geführt, daß diesen Menschen ein erhöhter Vagus- resp. Sympathicustonus eigne. Es möge hier nicht weiter ausgeführt werden, daß viele Menschen auf beide Giftarten gleich stark antworten. Aber so groß der heuristische Wert dieser so bestechenden Theorie auch war, es muß doch zugegeben werden, daß sie in den Ergebnissen der pharmakologischen Forschung keine genügende Stütze findet. Sie wäre begründet, wenn die genannten Pharmaca reine Nervengifte wären. Das aber darf füglich bezweifelt werden.

*Keith Lucas* hat gezeigt, daß eine Muskelkontraktion durch Reizung an 3 verschiedenen Stellen des Nerv-Muskelsystems hervorgerufen werden kann, an der nervösen Substanz $\gamma$, an der contractilen Substanz $\alpha$ und an einer Zwischensubstanz $\beta$. *Dixon und Ransom* haben

diese von *Keith Lucas* für die gestreiften Muskeln erwiesene Gesetzmäßigkeit auf die glatte Muskulatur übertragen. Danach scheint Atropin in der Regel auf die hypothetische Zwischensubstanz $\beta$ der parasympathischen Nerven zu wirken, „so daß der Nervenimpuls $\alpha$ nicht mehr erreichen kann". Auch Pilocarpin wirkt vornehmlich auf diese $\beta$-Substanz, und zwar direkt reizend. Adrenalin dagegen beeinflußt die $\beta$-Substanz der sympathischen Nerven. Daß Adrenalin seine Wirkung an der Peripherie entfaltet, dafür gibt es die mannigfachsten Beweise; ob an der Zelle $\alpha$ selbst oder an einer Zwischensubstanz $\beta$, das steht noch zur Diskussion. Sicher aber ist, daß Adrenalin jenseits der eigentlich neuralen Substanz angreift, denn sie bleibt erhalten auch noch nach völliger Degeneration des durchschnittenen Nerven. Auch das Pilocarpin soll nach *Loewi* und *Mansfeld* auf eine rezeptive Substanz einwirken, die peripher von der eigentlich neuralen Substanz liegt, die aber eng mit den nervösen Elementen verknüpft ist. *Anderson* schloß aus seinen Versuchen, daß Pilocarpin den Sphincter pupillae direkt reize, und *Dixon* konnte den Antagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin an der Bronchialmuskulatur noch viele Wochen nach Durchschneidung des Vagus beobachten. Sowohl Pilocarpin wie auch Atropin wirkten also noch nach völliger Nervendegeneration. Auch am Darmkanal muß nach *Magnus* Atropin entweder auf den Muskel oder auf die Zwischensubstanz wirken, eine Auffassung, die auch von *Cushney* vertreten wird. *W. Straub* schließlich erklärt den Antagonismus des Atropins gegen Muscarin durch die Annahme, daß Atropin das Eindringen des Muscarins in die Zelle erschwere, nimmt also auch eine periphere Wirkung an.

*Eine Überempfindlichkeit gegen Pilocarpin und Atropin auf der einen Seite, gegen Adrenalin auf der anderen Seite spricht nach den angeführten pharmakologischen Forschungsresultaten also keineswegs für eine Übererregbarkeit des Vagus resp. Sympathicus, sondern eher für eine solche des Erfolgsorgans.*

In diesem Zusammenhange sei die Theorie von *Gauler* zitiert, der bei den nach *Eppinger und Hess* als vagotonisch bezeichneten Menschen nicht einen erhöhten Tonus des Nerven, sondern der glatten Muskeln annimmt (Anatoniker). Ich stimme allerdings nicht vollkommen mit *Gauler* überein, denn wenigstens was das Asthma angeht, so ist nicht ein erhöhter Tonus, also ein Dauerzustand, das Charakteristische, sondern die Neigung anfallsweise plötzlich den Tonus zu ändern, d. h. eine über das physiologische Maß hinausgehende Reaktionsbereitschaft. Andererseits aber bin ich mit *Gauler* insofern einer Meinung, als die Übererregbarkeit nicht im neuralen Gewebe zu lokalisieren ist, sondern jedenfalls in einer rezeptiven Substanz, die trophisch der Muskelzelle und evtl. der Endothelzelle, nicht dem Neuron zuzurechnen ist.

Ist diese Auffassung richtig, so ergibt sie auch eine Erklärung dafür, daß die sog. vagotonischen Krankheitssymptome sich bei verschiedenen Individuen an verschiedenen Organen zeigen. Es ist eben nicht in jedem Organ gleichmäßig jene Übererregbarkeit der Gewebszellen ausgebildet. Weiß man doch auch, daß bei verschiedenen Tierarten im anaphylaktischen Schock verschiedene Organe vornehmlich reagieren, z. B. beim Meerschweinchen die Lungen, beim Hunde aber die Leber. Sehr klar hat *J. Bauer* das Moment der Organdisposition geschildert:

„Die individuell verschiedene autochtone Reizbarkeit und Erregbarkeit, die Ansprechbarkeit der Organe, Organsysteme und Organteile ist maßgebend für den individuell verschiedenen Effekt der gleichen Reize, welche vom Zentrum auf dem Wege des vegetativen Nervensystems der Peripherie zuströmen. Dieses Gesetz der Abhängigkeit der Wirkungen nervöser Reize von der Beschaffenheit des Erfolgsorgans beherrscht das krankhafte Geschehen in weit höherem Maße als die verschiedene Erregbarkeit oder gar der verschiedene Tonus der beiden Anteile des vegetativen Nervensystems . . .“ (s. a. *Hahn* und *v. Braman* Klin. Wochenschr. 1925.)

Aber nicht nur „Reize, welche vom Zentrum auf dem Wege des vegetativen Nervensystems der Peripherie zuströmen“, werden im übererregbaren Organ die überschießende Reaktion auslösen, auch humorale Reize, Hormone, Toxine und Schockgifte werden ihre Wirkung vornehmlich hier, an der „individuellen Achillesferse“ entfalten. Es wäre somit durchaus verständlich, daß bei der asthmatisch disponierten Persönlichkeit (*Peiser*) der Anfall das eine Mal vom seelischen Apparat aus oder auch durch einen reflektorischen Vagusreiz, das andere Mal durch ein Gift oder durch ein spezifisches Antigen ausgelöst wird.

## III.

Über den Mechanismus des anaphylaktischen Schocks werden bekanntlich verschiedene Theorien vertreten. *Friedberger* meint, daß das Antigen im Blute des sensibilisierten Tieres mit den Antikörpern derart reagiere, daß dabei ein Gift, das Anaphylatoxin, entstehe. *Doerr* dagegen glaubt, daß die Wirkung des Antigens in die fixen Gewebszellen, die Endothelien und glatten Muskelfasern zu verlegen sei. Nach *Doerr* spielt sich diese Wirkung an der Zellmembran ab, deren physikalisch-chemische Struktur durch die Sensibilisierung geändert werde. Die Wirkung des Anaphylatoxins wäre ganz analog andrer Schockgifte vorzustellen. Die Sensibilisierung schafft die Vorbedingungen für die Entstehung des Giftes, das dann auf die prädisponierten individuellen Schockorgane wirkt, wie z. B. das Histamin beim asthmatisch prädisponierten Menschen auf die Bronchien, bei einem anderen z. B. auf Haut oder Darm.

Anders aber stellt sich der Mechanismus des anaphylaktischen Schockes und des allergischen Zustandes nach den Anschauungen *Doerrs* dar. Hier wären zwei Möglichkeiten zu erörtern. Einerseits könnte man die Frage diskutieren, ob mit dieser Theorie die Annahme vereinbar ist, daß durch die Sensibilisierung die Entstehung eines spezifischen Giftes vorbereitet wird, allerdings im Gegensatz zu *Friedberger* nicht in den Körpersäften, sondern in fixen Gewebszellen. Andernfalls wäre, und das scheint *Doerrs* eigene Ansicht zu sein, die Wirkung der Sensibilisierung nicht in der Vorbereitung einer Giftbildung, sondern in einer Beeinflussung der im Schock reagierenden Zellen selbst zu suchen, derart, daß diese Zellen überempfindlich gegen das spezifische Antigen geworden sind.

Wir haben keine Unterlagen, um eine begründete Entscheidung zwischen diesen beiden Alternativen zu treffen. Wir wissen aber, daß Atropin des öfteren einen anaphylaktischen Schock verhindern oder abschwächen kann (*Auer und v. Noorden*). Da nun das Atropin höchstwahrscheinlich auf die neuro-muskuläre Zwischensubstanz wirkt, so liegt es nahe, anzunehmen, daß auch die Wirkung der Reinjektion, sei sie nun bedingt durch ein Anaphylatoxin oder durch das Antigen selbst, sich an derselben Stelle abspielt.

Der durch das Atropin gewährte Schutz wäre dann so vorzustellen, daß das Atropin die Zwischensubstanz entweder gegen das bei der Reinjektion entstehende Gift unempfindlich macht oder die durch Sensibilisierung bewirkte Überempfindlichkeit derselben abschwächt. Es möge aber in diesem Zusammenhang noch einmal an die Theorie von *W. Straub* erinnert werden, nach der das Atropin die Zelloberfläche gegen Gift (Muscarin) undurchlässig macht, und damit die Vorstellung von *Doerr* verglichen, die die Antigenwirkung auch in die Zelloberfläche verlegt. Ein solcher Vergleich legt die Annahme nahe, daß das Atropin dem Antigen ebenso wie dem Muscarin den Weg zu der rezeptiven Substanz versperrt, sei es durch eine kolloidchemische, physikalische oder auch rein chemische Beeinflussung.

Ganz analog ist die Hemmung des nervösen Vagusreizes durch Atropin zu begreifen, wenn man die bahnbrechenden Arbeiten von *O. Loewi* berücksichtigt. Bekanntlich fand *Loewi*, daß durch nervöse Vagusreizung ein Stoff entsteht, der in ein ungereiztes Froschherz übertragen auf dieses wie ein nervöser Vagusreiz wirkt. Nach dieser überaus wertvollen Entdeckung besteht also auch der nervöse Vagus- (und Sympathicus-)reiz letzten Endes in einer humoralen Beeinflussung des Erfolgsorganes, wahrscheinlich also der neuro-muskulären Zwischensubstanz; die hemmende Atropinwirkung wäre auch in diesem Falle ganz analog den oben angeführten Anschauungen leicht so zu erklären, daß Atropin die neuro-muskuläre Zwischensubstanz gegen den Vagusstoff schützt.

Wir kommen so zu einer ganz einheitlichen Auffassung über die Wirkung der vegetativen Gifte, des Adrenalins, des Pilocarpins und des Atropins. Sie wirken nicht auf die nervösen Elemente, sondern auf die neuro-muskuläre Zwischensubstanz, die vielleicht mit dem identisch ist, was wir Zellmembran nennen. Pilocarpin wirkt an dieser Stelle so, als ob sie ein Vagusreiz getroffen hätte, es wirkt so wie Vagusstoff. Für Adrenalin gilt dasselbe in bezug auf den Sympathicus. Atropin aber verlegt dem Vagusstoff und allen analog wirkenden Stoffen den Weg zur rezeptiven Substanz; es sei dabei zunächst nichts darüber ausgesagt, wie der Mechanismus dieser Wirkung zu denken ist.

Durch diese pharmakologischen Betrachtungen wird man in der auch sonst begründeten Auffassung bestärkt, daß die zur Übererregbarkeit führenden somatischen Veränderungen nicht in der nervösen Substanz, sondern ebenfalls in der neuro-muskulären Zwischensubstanz zu suchen sind. Nicht der Lungenvagus des Asthmatikers hat einen erhöhten Tonus, sondern die Elemente der Bronchiolenwand sind allenfalls vagophil, d. h. für vagusartige Reize überempfindlich. Ob diese Veränderung hereditär angelegt oder etwa durch Sensibilisierung oder auch durch eine chronische Entzündung erworben wurde, spielt dabei keine Rolle.

Wenn nun meine Überlegungen das Ergebnis gezeitigt haben, daß die pharmakologische Untersuchung der vegetativen Gifte keine Unterlagen für die Auffassung des Asthma bronchiale als einer Vagusneurose liefern, sondern eher für eine Übererregbarkeit der Peripherie sprechen, so will ich doch nicht der Voreingenommenheit verfallen, beim Asthma die Möglichkeit jeder anderen Störung des psychosomatischen Gleichgewichtes zu leugnen. Schließlich mag auch bei normaler Erregbarkeit der Bronchialwandelemente gelegentlich ein asthmatischer Symptomenkomplex entstehen, denn auch eine normal erregbare Zelle wird ungewöhnlich stark reagieren, wenn ein ungewöhnlich starker Reiz sie trifft. Doch ist das alles nicht pharmakologisch zu entscheiden und braucht daher hier nicht weiter ausgeführt zu werden.

---

(Aus der I. medizinischen Klinik der Charité Berlin. — Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. *His.*)

# Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände.

## II. Teil: Klinische Erfahrungen.

Von

**Dr. E. Wittkower und Priv.-Doz. Dr. H. Petow.**

(*Eingegangen am 25. September 1926.*)

### I.

Atropinhaltige Medikamente sind schon seit sehr langer Zeit gegen das Asthma bronchiale benutzt worden, wahrscheinlich schon, ehe man die besondere Wirkung des Atropins auf die Vagusinnervation kannte. Belladonna scheint *Trousseau* (1868) als erster verwandt zu haben. In Deutschland hat wohl *Jürgensen* (1895) dieses Mittel zuerst empfohlen. *Von Noorden* machte mit Atropin systematisch intermittierende Kuren und *Riegel* benutzte Atropin zur Behandlung des akuten Anfalls. Gute Erfolge sind von *Siegel, Jagic* und *Spengler, Arnoldi* und *Hofbauer* berichtet worden. *Morawitz* aber rechnet nur in 50% der Fälle mit Erfolg. Auch nach unseren eigenen Erfahrungen können wir diese Schätzung von *Morawitz* als richtig anerkennen. In leichteren Fällen hatten wir mit der Atropinbehandlung fast immer Erfolg, in schwereren dagegen nur selten. Wie die Atropinwirkung theoretisch zu denken ist, darüber hat sich der eine von uns bereits in der dieser vorhergehenden Arbeit in extenso geäußert. Es wird allgemein anerkannt, daß Atropin einen Spasmus der Bronchialmuskulatur zu lösen vermag. Ob aber auch die Bronchialsekretion durch Atropin gehemmt wird, ist eine umstrittene Frage. *Rossbach, Siegel, Arnoldi* und auch *Cushny* haben die Frage bejaht; *Januschke, Strümpell, Bauer* und *Morawitz* haben widersprochen; ja man hat sogar aus der Wirksamkeit des Atropins geschlossen, daß der Asthmaanfall wesentlich durch einen Bronchospasmus, nicht aber durch akute Schleimhautschwellung zustande komme. Wir selbst haben sicher und deutlich eine wesentliche Herabsetzung der Bronchialsekretion öfters beobachtet und zwar sowohl bei echtem Asthma wie auch bei chronischer Bronchitis. Nicht selten war dieser Effekt für den Kranken aber recht unangenehm. Es waren das solche Fälle, die trotz der Atropinbehandlung ihre Anfälle behielten. Bei manchen von diesen

waren nach Atropin die katarrhalischen Erscheinungen so gut wie verschwunden, die Expektoration stockte, aber der Anfall kam nach wie vor und zwar schwerer und quälender als zuvor. Die Kranken nannten solche Zustände häufig „trockene Anfälle“ und fürchteten sich sehr davor. Einige Autoren wie *Strümpell* und *Morawitz* haben die Ansicht vertreten, daß in solchen Fällen, in denen Atropin nicht hilft, der Anfall nicht durch Bronchospasmus, sondern durch akute Schleimhautschwellung entsteht. Wir glauben, daß die eben berichtete Erfahrung, nach der Atropin zwar die Sekretion, aber nicht den Anfall aufhebt, nicht gegen diese Meinung spricht; denn eine Schleimhautschwellung durch Hyperämie und Ödem kann auch ohne Sekretion bestehen, ja es scheint uns nicht unwahrscheinlich, daß ohne vermehrte Sekretion die Schleimhautschwellung sogar mehr noch zur Stenose der Bronchien führen kann. Für die sekretionshemmende Wirkung des Atropins spricht auch folgender Fall, über den an anderer Stelle noch eingehender berichtet werden wird. Ein allergischer Asthmatiker war durch Peptoninjektionen desensibilisiert worden und hatte seit langem keine Anfälle mehr. Ein chronischer Bronchialkatarrh aber war geblieben. Diesen konnten wir binnen wenigen Tagen durch ein atropinhaltiges Mittel, auf das wir noch zurückkommen werden, zur Heilung bringen.

Will man mit Atropin Erfolg haben, so muß man zu ziemlich großen Dosen greifen. *Trousseau* ließ jeden Monat 10 Tage lang bis zu 4 mg Atropin pro die nehmen. Nach von *Noorden* und *Siegel* beginnt man mit 1 mg Atropin pro die und steigert jeden 3. Tag um 1 mg, bis die Tagesdosis von 3—4 mg erreicht ist, um von der 4. Woche an in der Dosis wieder zurückzugehen. *Jagic*, *Spengler* und *Grimm* steigern die Dosis jede Woche um 1 mg bis zu 4 mg pro die und gehen dann in derselben Weise wieder zurück. Nach einigen Wochen Pause soll die Kur wiederholt werden. Wir hatten bei leichteren Fällen schon bei 1—2 mg gute Erfolge. Aber selbst bei diesen mittleren Dosen, mehr noch natürlich bei den großen, treten recht unangenehme Nebenerscheinungen auf, die die Behandlung bei den Patienten oft wenig beliebt machen. Schon mäßige Austrocknungserscheinungen an den Schleimhäuten und Akkomodationsstörungen führen oft zu Klagen, und gelegentlich schon bei mittleren Atropindosen auftretende Erregungszustände mahnen zur Vorsicht.

Wir faßten daher den Plan, zu versuchen, ob man nicht mit kleinen Atropindosen auskomme, wenn man sie mit anderen geeigneten Medikamenten kombiniert. Unsere Überlegungen stützten sich auf die von *Bürgi* verfochtenen Anschauungen, daß in gleicher Richtung wirkende Pharmaka sich in ihrer Wirkungsstärke nicht nur summieren, sondern häufig potenzieren.

Es lag nahe, in diesem Zusammenhange zunächst an das Papaverin zu denken, das von allen Opiumalkaloiden bei weitem die stärkste

spasmolytische Wirkung entfaltet, ohne jedoch narkotisch zu wirken. Eine noch erheblich wirksamere Kombination wurde uns aber von Herrn Dr. *Stephan Beck* aus der chirurgischen Klinik der Universität Berlin (Geh.-Rat *Bier*) zur Verfügung gestellt. Dieses Kombinationspräparat, das inzwischen fabrikmäßig unter dem Namen Antereugol hergestellt wird, enthält pro Dosis Atropin entsprechend 0,4 mg Atropin. sulfuricum, daneben aber enthält es Papaverin, Coffein natriobenzoic. 0,04 und 0,5 cc. 20proz. Campheröls. Die verschiedenen Komponenten sind in eigenartiger Weise mit Benzoesäure gekoppelt und das ganze Gemisch mit ca. 0,2 ccm Äther in Wasser ad 2 ccm zu einer haltbaren Suspension verarbeitet. In diesem Mittel hatten wir gefunden, was wir suchten. Die Einzeldosis von Atropin überschritt nicht 0,4 mg, die Tagesdosis niemals das Doppelte. Papaverin hebt nach *Pal*, *Fröhlich* und *Mautner* bei Tier und Mensch Bronchialmuskelkrämpfe sicher auf. Ebenso wirkt Coffein nach *Pal* durch Reizung der sympathischen Fasern bronchodilatatorisch. Über den Campher berichtet *Arnoldi*, daß er schon in kleinen Mengen die Bronchialsekretion beschränke und Äther ist ein altbekanntes Expektorans. Die Äthertherapie war den alten Asthmaärzten wohl bekannt, so heißt es bei *Trousseau:* ,,Les antispasmodiques, l'éther, soit sous forme des syrop, soit en capsules, trouvent aussi leur indication au moment des accès". Sie ist dann aber ganz in Vergessenheit geraten. Vereinzelt wurde sie von Kinderärzten zur Bekämpfung des Keuchhustens angewandt. Ohne Kenntnis der früheren Versuche wurde sie neuerdings von *Bier* und seinem Assistenten *Riess* aus homöopathischen Gesichtspunkten zur Behandlung der postoperativen Ätherbronchitis empfohlen. Wir haben den Äther nach der Vorschrift von *Riess* (Aether puriss. und Ol. oliv. āā 0,5 ccm intramuskulär und in Kapseln per os) bei chronischer Bronchitis und asthmatischen Zuständen gegeben. Bei der chronischen Bronchitis hatten wir insofern gute Erfolge damit, als die Expektoration wesentlich erleichtert wurde. Etwa $^{1}/_{2}$ Stunde nach der Injektion beginnt die Ausscheidung des Äthers in der Atemluft deutlich zu werden, und zu gleicher Zeit wird der Husten lockerer und die Atmung freier. Dauererfolge hatten wir mit Äther allein aber nicht, insbesondere nicht beim Asthma bronchiale. Manchmal wurde vielmehr durch Äther ein Anfall ausgelöst. In der Kombination, wie oben angegeben, aber möchten wir den Äther nicht missen; denn wir haben uns durch vergleichende Untersuchungen davon überzeugt, daß Antereugol mit Äther erheblich besser wirkt als ohne. Wahrscheinlich ist es gerade die expektorierende Wirkung des Äthers, die ihn in dem ganzen Ensemble unentbehrlich macht.

Wir haben mit dem Antereugol 26 Fälle von Asthma bronchiale meist ambulant behandelt. Jeden zweiten Tag, in hartnäckigen Fällen auch täglich wurden 2 ccm Antereugol intramuskulär injiziert und an

den Zwischentagen bei Bedarf 1—2mal in Gelatinekapseln innerlich gegeben. 6 Fälle sind nach der Behandlung monatelang bis jetzt völlig anfallsfrei geblieben. Bei 6 weiteren Fällen trat eine wesentliche Besserung ein. Sie waren zwar nicht ganz frei von Anfällen, doch traten diese viel seltener und in leichterer Form auf. Bei drei Fällen konnte nur eine vorübergehende Besserung erzielt werden. Diese drei Patienten hatten zwar während der Behandlung eine erhebliche Erleichterung, doch hielt diese nach Abschluß der Behandlung nicht lange an. Schließlich wurden 6 Fälle ohne jeden Erfolg behandelt. Es waren dieses ohne Ausnahme besonders schwere Fälle. Die Beobachtung dieser 21 Fälle dauert jetzt etwa 1 Jahr an. Wir haben inzwischen noch 5 weitere Fälle ebenso behandelt, doch ist die Beobachtungszeit bei diesen noch zu kurz, als daß ein abschließendes Urteil gebildet werden könnte. Es scheint sich aber hier dasselbe Verteilungsverhältnis, wie oben angegeben, wiederzufinden.

3 Fälle möchten wir in extenso mitteilen, einerseits, um an ihnen die Art der Behandlung und Beobachtung zu demonstrieren, andererseits, weil sie in ihrer besonderen Eigenart lehrreich zu sein scheinen.

Fall 1. F. Sch., 8 Jahre, Schüler. Vater Asthma leidend. Seit der Geburt leidet das Kind an Husten und neigt zu Erkältungen. Der Arzt stellte Bronchialkatarrh fest. Das Kind bekommt seit einigen Monaten nachts Anfälle von Atemnot, die mit Röcheln beginnen. Am 11. IX. 1925 letzter schwerer Anfall von Husten und Atemnot. Angeblich mit Fieber verbunden (38,5°).

Befund. Lungen: Grenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten beiderseits 11. B.W.D. Grenzen gut verschieblich. Pueriles Atmen, massenhaft trockene bronchitische Geräusche. Herz und Abdomen o. B.

Ambulante Behandlung.

15. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Atemnot nachts geringer, Husten hat nachgelassen.

17. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Husten gebessert, Auswurf geringer.

24. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Schlaf ruhiger geworden, Anfälle von Atemnot bedeutend besser, Husten noch immer vorhanden.

28. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Besserung hält an.

1. X. 1925. 1 ccm Antereugol. Husten und Atemnot gänzlich geschwunden. Schlaf ruhig. Patient wird aus der Ambulanz entlassen.

Nachuntersuchung: Patient ist in der Zwischenzeit gänzlich beschwerdefrei gewesen. Befund: Grenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten beiderseits 11. B.W.D. Grenzen gut verschieblich. Überall Vesiculäratmen. Atemexkursionsbreite oben 67,5/71,5, unten 67/71.

Fall 2. I. K., 26 Jahre, Kürschner. Seit dem Jahre 1920 leidet Patient an immer stärker werdendem Bronchialkatarrh mit Atembeschwerden. Die Atembeschwerden sind in leichtem Grade dauernd vorhanden, steigern sich jedoch zeitweise zu heftigen Anfällen von Atemnot. Diese treten besonders während seiner beruflichen Tätigkeit, aber auch bei Witterungswechsel außerhalb und sogar nachts auf. Dem Anfall geht ein Gefühl von Wundsein und Wärme in der Luftröhre voraus. Wenn Patient abgehustet hat, lassen die Beschwerden nach. Die Anfälle sind im Winter häufiger als im Sommer. Patient bringt seine Beschwerden mit seiner beruflichen Tätigkeit in Zusammenhang. Er glaubt die

Beobachtung gemacht zu haben, daß langhaarige Pelze (Füchse) seine Anfälle auslösen. Ebenfalls kann er chinesischen Ziegenpelz schlecht vertragen. (Die nach dem französisch-belgischen Färbeverfahren gefärbten Pelze sind als asthmaauslösend unter den Kürschnern bekannt, und *Curschmann* hat derartige Fälle eingehend beschrieben.)

Befund. Lungen: Grenzen vorn rechts 5. Intercostalraum, hinten beiderseits 11. B.W.D. Grenzen gut verschieblich. Massenhaft trockene bronchitische Geräusche verdecken das Atemgeräusch. Herz und Abdomen o. B.

Ambulante Behandlung.

7. XI. 1925. 2 ccm Antereugol.

9. XI. 1925. 2 ccm Antereugol. Patient gibt an, bald nach der letzten Spritze Erleichterung gehabt zu haben. Heute Atemnot in alter Stärke.

14. XI. 1925. 2 ccm Antereugol. Nach der letzten Spritze keine Besserung.

17. XI. 1925. 2 ccm Antereugol. Erhebliche Erleichterung, keine Anfälle von Atemnot, leichteres Abhusten im Intervall, 2 mal täglich Antereugol in Pillen.

21. XI. 1925. Besserung hält an.

25. XI. 1925. Besserung hält an.

2. XII. 1925. 2 ccm Antereugol. Patient hat am 1. XII. nachmittags und nachts einen Anfall von Kurzatmigkeit gehabt.

5. XII. 1925. 2 ccm Antereugol. Besserung, keine Atemnot, kein Husten, kein Auswurf.

10. XII. 1925. 2 ccm Antereugol. Wohlbefinden hält an.

10. I. 1926. 2 ccm Antereugol. Wohlbefinden hält an. Lungengrenzen unverändert. Die bronchitischen Geräusche sind verschwunden. Patient wird aus der Ambulanz entlassen.

6. II. 1926. 2 ccm Antereugol. Patient hat am Vortage 2 Anfälle gehabt und kommt „um sich seine Spritze zu holen“.

Nachuntersuchung: Dem Patienten ist es in der Zwischenzeit gut gegangen. Die Atemnotanfälle sind gänzlich geschwunden. Morgens nach dem Aufstehen etwas Husten und Auswurf. Lungengrenzen unverändert, vereinzelt trockene bronchitische Geräusche links in der Hilusgegend. Atemfrequenz 19, Atemexkursionsbreite oben 81/86, unten 77/84.

Fall 3. M. B., 48 Jahre alt, Mechaniker. Patient erkrankte 1913 an Lungenentzündung. Im Anschluß daran häufig Husten und Auswurf. Gelegentlich Atemnot, besonders nach körperlichen Anstrengungen. Bei Erkältungen Zunahme des Hustens und der Atemnot, die sich mehr und mehr zu Anfällen steigern. Ein Arzt diagnostizierte „Asthma bronchiale nervosum“. 1916 Gewichtsverlust und häufige Schweiße. Aufnahme zur Tuberkulosebeobachtung in der Baracke der Charité. Entlassung mit negativem Befund. Zu Pfingsten 1925 schwerer Anfall von Atemnot. 8 Tage vor Eintritt in die Behandlung starker Anfall von Beklemmungsgefühl über der Brust, der mit Krampf in der Magengegend beginnt. Eine Beeinträchtigung der Atmung besteht nicht. Der Anfall läßt nach, nachdem Patient abgehustet hat. Er läßt sich durch Asthmolysin coupieren.

Befund: Ängstlicher, nach seinem ganzen Verhalten ausgesprochen neurasthenischer Patient. Lungengrenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten beiderseits 11. B.W.D. Grenzen 2 Querfinger verschieblich. Atemgeräusch sehr leise. In der Hilusgegend links vereinzelte bronchitische Geräusche. Atemfrequenz 9 pro Minute. Atemexkursionsbreite oben 94/97, unten 91/94. Herz o. B.

26. VI. 1925. 1 ccm Antereugol.

29. VI. 1925. 1 ccm Antereugol. Patient fühlt sich erleichtert.

1. VII. 1925. 1 ccm Antereugol.

3. VII. 1925. 1 ccm Antereugol.

4. VII. 1925. Abends 11 Uhr leichter Anfall von Beklemmung.
5. VII. 1925. Nachts Anfall von Atemnot.
6. VII. 1925. 1 ccm Antereugol.
8. VII. 1925. 1 ccm Antereugol.
10. VII. 1925. 1,5 ccm Antereugol. Wohlbefinden.
13. VII. 1925. 1,5 ccm Antereugol.
16. VII. 1925. 1,5 ccm Antereugol.
20. VII. 1925. 1,5 ccm Antereugol. Patient fühlt sich „wie neugeboren", kann beschwerdefrei radfahren, Treppen steigen und wird aus der Ambulanz entlassen.

Nachuntersuchung: Patient hat sich bis zum 14. IV. 1926 gänzlich beschwerdefrei befunden. Am 14. IV. leichter Anfall von Beklemmung. Atembeschwerden sind seit Juli v. J. nicht mehr aufgetreten. Lungenbefund o. B.

Bei epikritischer Betrachtung der mitgeteilten Fälle können wir feststellen, daß es anscheinend möglich ist, mit dem Antereugol eher bessere, mindestens aber ebenso gute Erfolge zu erzielen wie durch eine protrahierte Kur mit großen Atropindosen. Die bei einer solchen zu fürchtenden unangenehmen und gefährlichen Nebenerscheinungen aber werden bei der Antereugolbehandlung vermieden.

## II.

Diese Erfolge, insbesondere die günstige Beeinflussung der katarrhalischen Erscheinungen selbst bei Asthmatikern veranlaßten uns, das Antereugol auch bei reiner chronischer Bronchitis und beim Emphysem anzuwenden. Über die sekretionsbeschränkende Wirkung des Atropins haben wir bereits weiter oben das Notwendige gesagt. Zwar hatte *Siegel* vor der Atropinmedikation bei Emphysem und chronischer Bronchitis gewarnt, weil er davon eine Erschwerung der Expektoration befürchtete, aber in unserer Kombination mit Campher und vor allem Äther ist diese Wirkung der zudem kleinen Atropindosen, wie die Erfahrung bestätigt, völlig unterdrückt. Andererseits sind gerade die spasmolytischen Komponenten des Antereugols für den Erfolg von größter Bedeutung; denn wie *Jagic* und *Spengler* nachgewisen haben, besteht bei Emphysem und chronischer Bronchitis sehr häufig ein leichter Bronchospasmus, der nicht nur wesentlich zu den dyspnoischen Beschwerden der Kranken beiträgt, sondern auch für die Entstehung und Unterhaltung des Leidens von maßgebender Bedeutung ist. Von 23 Fällen von chronischer Bronchitis bzw. Emphysem, die mit Antereugol behandelt wurden, sind 16 so anhaltend gebessert worden, daß man von Heilung sprechen darf. Ein Fall konnte nur vorübergehend günstig beeinflußt werden und 4 Fälle waren zu kurze Zeit in unserer Beobachtung, um ein abschliesendes Urteil zu erlauben. Aber auch bei diesen 4 Fällen war schon während der kurzen Behandlung eine deutliche Besserung zu bemerken. 2 Fälle von Bronchitis bei Lungentumor blieben, wie verständlich, unbeeinflußt.

Wiederum seien 3 Fälle als Beispiele ausführlicher mitgeteilt.

Fall 1. R. D., 43 Jahre, Bäcker. Seit den letzten 2 Jahren Kurzatmigkeit, besonders beim Treppensteigen und schnellen Laufen. Anfälle von Kurzatmigkeit, aus der Ruhe bestehen nicht. Seit 8 Wochen heftiger Husten. Auswurf ist nicht vorhanden. Vor 8 Wochen, nach stärkerem Husten ein Erstickungsanfall. Patient konnte schlecht einatmen und noch schlechter ausatmen. Dauer des Anfalls $^1/_2$ Min. Vor 14 Tagen Wiederholung des Anfalls nach starkem Lachen.

Befund: Emphysemwülste in beiden Supraclaviculargruben. Lunge: Grenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten infolge der Korpulenz nicht genau zu bestimmen. Grenzen $1^1/_2$ Querfinger verschieblich. Biermerscher Schachtelton. Atemgeräusch sehr leise, kaum hörbar. Atemexkursionsbreite oben 105/109, unten 100/103. Herz: Grenzen rechts 1 Querfinger außerhalb des rechten Sternalrandes, links ein Querfinger außerhalb der M.C.-Linie. Töne: 2. Aortenton akzentuiert, RR 165/90. Röntgendurchleuchtung: Mäßige Verbreiterung des Herzschattens nach rechts und links.

Ambulante Behandlung.

21. I. 1926. 1 mg Atropin subcutan. Im Intervall 1 mg Atropin täglich per os.

25. I. 1926. 1 mg Atropin subcutan. Husten bedeutend lockerer. Kein Einfluß auf die Kurzatmigkeit. Husten fast gänzlich geschwunden. Kurzatmigkeit besser.

1. II. 1926. 1 mg Atropin subcutan. Besserung hält an.

8. II. 1926. 1 mg Atropin subcutan. Erleichterung beim Treppensteigen deutlich.

15. II. 1926. 1 mg Atropin subcutan. Patient fühlt sich völlig wiederhergestellt und wird aus der Ambulanz entlassen.

Nachuntersuchung: Völliges Wohlbefinden, nur nach schweren körperlichen Anstrengungen Kurzatmigkeit. Befund: Lungengrenzen unverändert. Atemexkursionsbreite oben 104/110,5, unten 98/103.

Fall 2. W. B., Bücherrevisor, 62 Jahre. Seit etwa 3 Jahren Kurzatmigkeit, namentlich beim Treppensteigen. Seit etwa 8 Wochen Zunahme der Atemnot „Rasseln in der Brust“. Seit etwa 6 Wochen starker Husten. Der Husten ist so heftig, daß der Patient schwindlig wird, Liegen auf dem Rücken und der linken Seite unmöglich.

Befund: Faßförmiger Thorax. Lungen: Grenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten beiderseits 11. B.W.D. wenig verschieblich, Biermerscher Schachtelton, Atemgeräusch sehr leise, reichlich grobblasige feuchte, vereinzelt trockene bronchitische Geräusche. Atemexkursionsbreite 105/106. Herz o. B.

6. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Im Intervall Antereugol in Pillen.

8. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Wesentliche Erleichterung nach der letzten Injektion. Der Husten ist fast gänzlich geschwunden. Die Kurzatmigkeit ist gebessert. Patient kann jetzt ohne Beschwerden auf dem Rücken liegen.

10. IX. 1925. 1 ccm Antereugol. Besserung hält voll an. Die bronchitischen Geräusche sind geschwunden.

1. XII. 1925. Patient stellt sich vor und berichtet, daß er inzwischen Ausflüge ins Mittelgebirge gemacht hat, was ihm früher infolge der Kurzatmigkeit nicht möglich war.

Nachuntersuchung: Lungengrenzen unverändert. Bronchitische Geräusche nicht vorhanden. Atemexkursionsbreite 105/106, völlige Beschwerdefreiheit.

Fall 3. P. E., 55 Jahre alt, Magistratsbeamter. Seit 1 Jahre allmählich einsetzende Kurzatmigkeit. Die Kurzatmigkeit hat sich im Laufe des Jahres verstärkt. Wenn Patient auch nur kurze Strecke läuft, gerät er außer Atem. Husten und Auswurf sind nur in geringem Maße vorhanden.

Befund: Lungengrenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten beiderseits 11. B.W.D. wenig verschieblich, Atemgeräusch leise, massenhaft bronchitische Geräusche. Herz und Abdomen o. B.

30. VI. 1925. 1 ccm Antereugol. Patient fühlt sich freier, Erleichterung beim Treppensteigen.

2. VII. 1925. 1 ccm Antereugol. Besserung hält an.

4. VII. 1925. 1 ccm Antereugol. Patient steigt 3 Treppen ohne die geringsten Beschwerden (früher unmöglich).

7. VII. 1925. 1 ccm Antereugol. Besserung hält an, Auswurf leichter.

14. VII. 1925. 1 ccm Antereugol. Patient fühlt sich geheilt und wird aus der Ambulanz entlassen. Bronchitische Geräusche verschwunden.

Nachuntersuchung: Die Besserung hat angehalten. Patient fühlt sich gänzlich geheilt. Kurzatmigkeit ist nie wieder aufgetreten. Lungengrenzen unverändert. Atemgeräusch leise, vesiculär. Rechts unten vereinzelte trockene bronchitische Geräusche. Atemfrequenz 13, Atemexkursionsbreite oben 102/111, unten 101/112.

Die Erfolge der Behandlung waren also recht gute. Wie auch die 3 ausführlich mitgeteilten Fälle zeigen, tritt die Besserung oft schlagartig ein und oft berichten die seit vielen Jahren von ihrem Leiden geplagten Kranken, sie fühlen sich wie neugeboren. Der Heilungsprozeß vollzieht sich meist in ganz bestimmter Reihenfolge; zunächst wird der Husten leichter, der Auswurf trockener. Die durch die Hustenstöße, hervorgerufenen Schmerzen schwinden; dann werden Auswurf und Husten geringer, und die Atemnot schwindet.

## III.

Bronchospastische Zustände spielen wahrscheinlich auch bei den Anfällen der Herzasthmatiker eine wesentliche Rolle. Über die klinische Ähnlichkeit des Asthma bronchiale einerseits, des Asthma cardiale andererseits gehen die Ansichten freilich zum Teil auseinander. So heißt es bei *Siegel*: ,,Das sog. Herzasthmoid (akute Herzdyspnoe) hat mit Asthma außer der Tatsache (nicht der Form) der subjektiven Atemnot und dem anfallsweisen Auftreten nichts gemeinsam. Trotz der bisher gebräuchlichen Benennung, welche an nahe verwandte Zustände zu denken zwingt, sind beide in jeder Weise prinzipiell verschieden. Wenn bei beiden naturgemäß die Reizung des Atemzentrums eine Rolle spielt, so besteht doch insofern ein gewaltiger, fundamentaler Unterschied, als beim wirklichen Asthma eben die labile Beschaffenheit des Respirationszentrums ausschlaggebend ist.“ Und weiter unten: ,,Wer jemals einen Anfall von Asthma und von Herzasthmoid gesehen hat, wird die beiden Zustände niemals verwechseln.“

Wesentlich anders lauten die Ausführungen *Grimms*. Nach ausführlicher Zitierung der Schilderung *Eppingers* vom Asthma cardiale

kommt er zu folgendem Schluß: „Wir sehen also hier eine erhebliche Ähnlichkeit mit dem asthmatischen Anfall. Auch das Asthma cardiale tritt vorwiegend nachts auf. Dieselbe Erklärung, die wir dafür beim Asthma bronchiale haben, trifft auch hier zu. Es ist das vegetative Nervensystem und nicht zuerst ein organisches Geschehen am Herzmuskel, welcher in früheren Jahrzehnten die wesentlichste Rolle bei den Herzkrankheiten in unserer Vorstellung spielte.“

Schließlich finden wir bei *Wassermann*: „Tatsächlich sind uns Fälle von einwandfreiem kardialen Asthma bekannt, die von anderer Seite für bronchiales gehalten wurden, und manchmal mag es auch schwer fallen, mit unumstößlicher Sicherheit beide zu unterscheiden.“

Die Mehrzahl der Autoren — unter ihnen *Hoffmann*, *Fränkel*, *Matthes*, *Külbs* und *Krehl* — sind sich darin einig, daß es Anfälle von Asthma cardiale gibt, die in ihrer klinischen Erscheinungsform nur schwer vom Asthma bronchiale unterschieden werden können. Freilich ist mit der Feststellung der klinischen Analogie für die Frage der Pathogenese noch wenig gewonnen; denn auch bei klinisch gleicher Erscheinungsform wäre eine verschiedene Pathogenese der beiden Zustände durchaus möglich.

Neben den rein mechanischen Theorien *Traubes*, *Baschs* und letzthin *Eppingers* über das Zustandekommen des Asthma cardiale kommt die neurogene Theorie *Hoffmanns*, wenn auch in stark veränderter Form, durch *Wassermann* neuerdings wieder zu Ehren. *Traube* hatte bekanntlich das Asthma cardiale auf die pulmonale Stauung zurückgeführt. Die vielerörterte Lehre *Baschs* von der Lungenstarre hat einer eingehenden Kritik nicht standgehalten können. So stehen in erster Linie die Eppingersche Theorie und die neurogene Theorie Wassermanns zurzeit einander gegenüber. *Eppinger*, *v. Pappenheim* und *Schwarz* haben in mühevollen Untersuchungen nachgewiesen, daß der Blutstrom beim kardialen Asthmaanfall beschleunigt ist. Bei Versagen des linken Ventrikels glauben sie, daß das Blut sich in den Lungencapillaren fängt und dort, ähnlich wie sich das *Traube* vorgestellt hat, durch Verkleinerung der Atmungsfläche, eine Atemnot hervorruft. Unter Hinweis auf die Akuität des Ereignisses beim asthmatischen Anfall hatte schon seinerzeit *Hoffmann* eine rein mechanische Entstehung als unwahrscheinlich abgelehnt und ein Zustandekommen unter Nerveneinfluß für wahrscheinlich gehalten. Wie das Asthma bronchiale eine Neurose der Lungennerven sei, so das Asthma cardiale seiner Ansicht nach eine Neurose der Herznerven. *Hess* sonderte die kontinuierliche von der paroxysmalen Atemnot, von denen er die letztere ebenfalls als reflektorischen Vorgang auffaßte. Der neuartige Gesichtspunkt, den Wassermann in die Problemstellung einführte, besteht darin, daß er neben der Stauungs- oder Kleinkreislaufdyspnoe, die der alten Traubeschen Lehre

entspricht, das Krankheitsbild einer Spontan- oder Großkreislaufdyspnoe aufstellte. Seiner Anschauung nach macht sich ein Versagen des linken Ventrikels nicht zunächst rückläufig, sondern in der Stromrichtung durch mangelhafte Blutversorgung im großen Kreislauf geltend. Das überaus empfindliche Zentralnervensystem reagiert auf den anoxämischen Zustand mit subjektiven Sensationen, wie Angstgefühl, Beklemmung, Erstickungsgefühl und weiterhin mit Atemnot. Die Haupteigentümlichkeiten dieses Zustandes: die Akuität, die Spontanität, der Verlauf mit unter Beklemmung einsetzender Atemnot decken sich in jeder Beziehung mit dem Asthma bronchiale und haben mit diesem prinzipiell die anfallsweise Erregung des Vagus gemeinsam. Daß diese in der Tat auch für das Asthma cardiale eine ausschlaggebende Rolle spielt, wird von Wassermann an zahlreichen Beispielen durchgeführt. Angefangen mit dem Drosselungs- und Suffokationsgefühl zeigt er an Hand der Atemnot und seltenerer Sensationen von Seiten des Magendarmkanals die exquisite Beteiligung des vegetativen Nervensystems am Asthma cardiale.

Gemäß dieser Beteiligung des vegetativen Nervensystems am Asthma cardiale lag es nahe, durch vegetative Pharmaka in den Mechanismus des Asthma cardiale einzugreifen. Man könnte sich versprechen, durch Ausschaltung des Vagusreizes — ähnlich wie beim Asthma bronchiale — einen Anfall von Asthma cardiale coupieren zu können. Versuche dieser Art sind in der Tat von *Jagic* und *Spengler*, *Januschke* und *Pollak* mit Adrenalin und von *Kaufmann* mit Asthmolysin vorgenommen worden. Wenn diese Autoren es sämtlich vorzogen, mit sympathicotropen Substanzen zu arbeiten, so liegt dies wohl einzig und allein daran, daß sie eine raschere Wirkung von diesen erwarteten. Wir haben 11 Fälle von Herzkranken mit asthmaähnlichen Anfällen mit Antereugol behandelt. Als Beispiel sei folgender Fall mitgeteilt:

W. K., Chauffeur, 1899 Gelenkrheumatismus. Patient lag $^3/_4$ Jahr zu Bett, 1914 wurde ein Herzfehler festgestellt, ohne daß Patient Beschwerden hatte. 1922 erste Beschwerden. Patient konnte nicht mehr schwer arbeiten und schnell laufen. Er schwitzte leicht und geriet leicht in Atemnot. Die Atembeschwerden traten in der Ruhe anfallsweise auf und dauerten zunächst nur wenige Minuten. Die Atemnotanfälle waren von der Witterung stark beeinflußt und bei heißem feuchten Wetter waren die Beschwerden geringer als bei trockenem kalten. Seelische Erregungen verschlimmerten den Zustand. Unerträglich war ihm Bratengeruch in der Küche. Er bekam Anfälle, „als ob ihm die Kehle zugeschnürt sei“. Winter 1924 Verschlimmerung. Patient kurierte sich selbst wegen Asthma. Nach vorübergehender Besserung seit 15. IX. 1925 starke Verschlechterung. Die Atemnot ist sehr groß. Patient kann nur noch im Sitzen schlafen. 3 Tage vor der Aufnahme Anschwellen der Beine.

Befund: Leichte Cyanose im Gesicht und an den Ohren. Ödeme von mittlerer Stärke an Unterschenkeln und Füßen. Lungen: Grenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten beiderseits zwischen 11. und 12. B.W.D. Grenzen gut verschieblich. Aus-

kultation: reichlich trockene bronchitische Geräusche, über der rechten Spitze feinblasige feuchte Rasselgeräusche. Cor: Grenzen rechts 2 Querfinger vom rechten Sternalrand, links 1 Querfinger außerhalb der M.C.-Linie. Töne: An der Spitze lautes systolisches Geräusch, 2. Ton unrein. Über der Aorta systolisches und diastolisches Geräusch. Punctum maximum des systolischen Geräusches 2. Intercostalraum links. Punctum maximum des diastolischen Geräusches 2. Intercostalraum rechts. Puls arthymisch, inäqual, etwas gespannt, beschleunigt. R.R. 160/80. Röntgendurchleuchtung: Starke Verbreiterung des Herzschattens nach rechts und links. Abdomen: Hepar 3 Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Urin: Alb. negativ. Urobinoligen und Urobilin +. Diagnose: Mitral- und Aorteninsuffizienz im Zustande der Dekompensation. Arhythmia perpetua.

30. X. bis 1. XI. 1925. Carell + Coffein und Morphium.

2. XI. ab Digit. + Bulbus scilla, Chinidin.

4. XI. Chinidin wird abgesetzt.

5. XI. Die Ödeme sind geschwunden, die Diurese bessert sich, subjektives Wohlbefinden, immer noch starke Stauungsbronchitis.

10. XI. Digit. wird abgesetzt. Wohlbefinden hält an.

13. XI. Abends schwerer Anfall von Atemnot. Nach kurzem Beklemmungszustand mehr und mehr einsetzende Atemnot. Patient sitzt aufrecht im Bett und ringt nach Luft. Puls klein und frequent. 2 ccm Antereugol. Hiernach deutliche Erleichterung. Die Atemnot läßt nach, Patient fühlt sich freier.

14. XI. bis 20. XI. 2 mal täglich Antereugol per os.

19. XI. Entlassung bei völligem subjektiven Wohlbefinden.

20. XI. Patient hat am 19. XI. ohne besondere Anstrengung seine Wohnung aufgesucht. Bei Betreten seiner Wohnung bekam er einen schweren Anfall von Atemnot. Bei seiner Einlieferung in die Klinik verlangt er nach dem „Asthmamittel". Bei ausschließlicher Behandlung mit Antereugol ist er nach wenigen Tagen völlig wiederhergestellt und verläßt in gutem Zustande am 26. XI. die Klinik.

Sollte man einwenden, daß es sich hier um einen Spezialfall, etwa um eine seltene Kombination von Asthma bronchiale mit einem Vitium gehandelt habe, so können wir darauf hinweisen, daß es uns von 11 Fällen bei 8 gelang, ähnliche Erfolge zu erzielen. Bei sämtlichen 8 Patienten konnten wir zum Teil ohne Benutzung der üblichen Herzmittel Anfälle von Atemnot beseitigen bzw. verhüten. Dabei sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß der Gehalt des Antereugols an Campher (0,5 ccm 20% Öls) und Coffein (0,04 g) viel zu klein ist, als daß diesen Herzstimulantinnen allein der Erfolg zugeschrieben werden könnte.

## *Zusammenfassung.*

1. Man kann mit kleinen Atropindosen, wenn sie mit anderen geeigneten spasmolytischen und expektorierenden Medikamenten kombiniert werden, beim echten Asthma bronchiale mindestens ebenso gute Erfolge erzielen wie mit großen Atropinmengen, ohne jedoch die unangenehmen und gefährlichen Nebenwirkungen mit in Kauf nehmen zu müssen. Zwar wird man das Asthma bronchiale für gewöhnlich zunächst ätiologisch zu behandeln suchen, etwa durch Entfernung des Allergens, des Giftes oder einer chronischen Infektion, durch spezifische

oder auch unspezifische Desensibilisierung, aber, da das vielfach noch nicht gelingt, wird man ohne Medikamente nicht auskommen. Unter diesen spielen heute die adrenalinhaltigen Präparate die Hauptrolle, während das Atropin nicht zuletzt wegen seiner unerwünschten Nebenwirkungen mehr in den Hintergrund getreten ist. Das Adrenalin hat vor dem Atropin den Vorzug, sicherer und schneller zu wirken. Aber sein Einfluß ist sehr flüchtig und selten anhaltend. Die protahierte Atropinbehandlung aber führt häufig zu Dauererfolgen, und da wir sie mit geeigneten Kombinationspräparaten wie z. B. dem Antereugol, auch mit kleinen Atropindosen ohne Belästigung des Kranken leicht durchführen können, glauben wir, daß sie neben dem Adrenalin ihren Platz behaupten wird.

2. Bei reiner chronischer Bronchitis und beim Emphysem kann man mit Antereugol häufig sehr schnelle und anhaltende Erfolge erzielen, ja es scheint, daß diese Erkrankungen die eigentliche Domäne des genannten Kombinationspräparates sind.

3. Auch die Anfälle beim Asthma cardiale wurden durch Antereugol sehr häufig günstig beeinflußt, wenn selbstverständlich auch die Behandlung der Herzinsuffizienz dabei nicht außer Acht gelassen werden darf.

---

## Nachtrag

zu dem Aufsatz von Professor *Pletnew:* „*Läßt sich ein Aneurysma der Herzventrikel intra vitam feststellen?*" Seite 378 dieses Heftes.

Inzwischen ist noch ein Fall[1]) in der Klinik gestorben, wo die Diagnose intra vitam gestellt wurde.

*G. S.*, 52 J. alt, Buchhalter. Keine Lues in der Anamnese. WaR. wiederholt negativ. Kein Raucher, kein Trinker. Im Dezember 1925 Status anginosus von 12 Stunden Dauer mit blutiger und schaumiger Expektoration. Eine Woche später noch ein Anfall von 3 Stunden Dauer. Seitdem wiederholte stenocartische Anfälle, im September mehrere Tage dauernd. Bei Aufnahme in die Klinik Herz im Trangsversaldurchmesser 19 cm. Sehr dumpfe Töne. P. 74′, irreg. perpetuus RR wiederholt $\frac{128—120}{95—85}$. Enorme Leber. In den ersten Tagen nach der Aufnahme Besserung des Zustandes, nachdem Verschlechterung. Bei bleibender rechter Grenze des Herzens allmähliche Vergrößerung nach links. Herzstoß nicht fühlbar. Tod bei allmählichem Wachsen der Herzschwäche.

*Klinische Diagnose:* I. *Arteriosclerosis.*

A) Atheromatosis aortae.

B) Sclerosis aa. coronar. cordis: a) Thrombosis art. coron. sinistr. b) Cicatrices myocardii post infarctum myocardii. c) Aneurysma ventr. sin. d) Dilatatio cordis et insuff. myocardii.

II. Infarcta pulmonum.

Es werden nur die Angaben seitens des Herzens und Lungen beigebracht.

*Anatomische Diagnose* (Autopsie von Priv.-Doz. Dr. *W. Talalajeff*).

Allgemeine mäßige Arteriosklerose mit besonderer Beteiligung beider Kranzarterien des Herzens. Volle Obliteration rami descend. art. coron. sinistrae. Cardiosclerosis und Aneurysma apicis des linken Ventrikels. Thrombus im aneurysm. Sack und intratrabekulare Thromben. Infarcta pulmonum multiplicia. In diesem Falle war der Status lucidus Sternberg vorhanden. Die Lucidität ist doch nur eine scheinbare. Es fehlte aber die Pericarditis epistenocardica. Man kann vermuten, daß sie seinerzeit übersehen wurde, da beim Anfall kein autoritativer Arzt zugezogen war. Das bleibt aber nur Vermutung.

---

[1]) Dieser Fall wird ausführlich von meinem Assistenten Dr. *Jakowleff* als Kasuistik publiziert.

# Besprechungen.

**Franck, R.: Moderne Therapie in Innerer Medizin und Allgemeinpraxis.** Verlag: C. W. Vogel, Leipzig 1926. Geb. M. 15.—.

Bei der Fülle der dauernd auf den Markt geworfenen neuen chemischen Präparate ist es schwer, einen kritischen Überblick zu behalten. Meist können sich die einzelnen Mittel nur kurze Zeit halten und werden bald durch neue Modifikationen ersetzt. Eine zusammenfassende Übersicht scheint daher erwünscht. Die alphabetische Arzneimittelbesprechung, die den ersten Teil des Buches bildet, führt die chemische Zusammensetzung, Wirkung und Verordnungsweise der Präparate auf; meist ist auch die entsprechende Literaturangabe beigefügt. Im zweiten Teile folgt ein sehr geschickt angelegter Abriß der Therapie, wie sie in den letzten Jahren an der Leipziger Universitätsklinik geübt wurde. Das große Material des Sankt Jakob-Krankenhauses gab dem Verf. Gelegenheit, zahlreiche neue Mittel selbst zu erproben. Neben der pharmakologischen Therapie ist die Diätetik, Physiko-Therapie usw. weitgehend berücksichtigt. Der Hauptwert des Buches liegt in der Möglichkeit, sich schnell und sicher über ein neues Mittel zu orientieren. Zugleich bietet es eine vollständige Zusammenfassung der modernen Behandlungsverfahren der einzelnen Krankheiten. Gerade dem Praktiker, der selbst die Literatur nur in geringem Maße verfolgen kann, wird das Buch daher wertvolle Dienste leisten.

*Bernhardt* (Berlin).

(Aus der medizinischen Klinik Basel. — Vorsteher: Professor *R. Staehelin.*)

# Über den Zuckerstoffwechsel des Menschen.

## IV. Mitteilung:

## Wirkung von Bluttransfusionen auf den Blutzuckerspiegel des Diabetikers. Beitrag zum Regulations-Mechanismus der Insulinsekretion.

Von

Priv.-Doz. Dr. **H. Staub,**

I. Assistent.

Mit 14 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 26. Juli 1926.*)

Transfusionen von Normalblut auf den diabetischen Organismus sind hauptsächlich am Tier versucht worden. Man wollte damit die Existenz des Pankreashormons beweisen, dessen Anwesenheit im Blut nach den Versuchen von *Gley*[1]) anzunehmen war. *Alexander und Ehrmann*[2]) injizierten 50—100 ccm defibriniertes Blut aus der Vena pancreatico-duodenalis eines gesunden Hundes auf ein pankreasdiabetisches Tier. Sie sahen jedoch „im ganzen" keine Hormonwirkung, auch wenn sie Blut aus verschiedenen Verdauungsphasen verwandten. Zum gleichen negativen Resultat kam *de Dominicis*[3]). Später aber häuften sich die Befunde, welche nach Transfusion von Normalblut oder Pankreasdurchspülungsflüssigkeit oder Lymphe günstige Wirkung auf die diabetische Stoffwechselstörung nachwiesen. So fanden *de Meyer*[4]) und *Watermann*[5]) Glykogenanreicherung in der Leber, *Hédon*[6]), *Drennan*[7]), *Carlson* und *Ginsburg*[8]) Verminderung von Glykosurie und Glykämie und *Lépine*[9]) Zunahme der Glykolyse. Schließlich hat *Biedl*[10]) schon vor

[1]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **43**, 225. 1891.
[2]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **5**, 367. 1909.
[3]) Gaz. internat. med. **37**, 435. 1910.
[4]) Arch. internat. d. physiol. **9**, 101. 1910; **10**, 239. 1910 u. **11**, 3. 1911.
[5]) Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam **16**, 2 u. 248. 1913.
[6]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **66**, 609 und **67**, 792. 1019 und Arch. internat. de physiol. **12**, 261. 1913.
[7]) Americ. journ. of physiol. **28**, 396. 1911.
[8]) Americ. journ. of physiol. **36**, 280. 1915.
[9]) Le sucre du sang. Paris 1921, S. 214—216.
[10]) Zentralbl. f. Physiol. **12**, 624. 1898.

25 Jahren durch Transfusion von Normallymphe auf einen Hund, der durch Unterbindung des Ductus thoracicus diabetisch geworden war, die Glykosurie vermindern können. Die transfundierten Blutmengen waren im Verhältnis zum Körpergewicht des Versuchstieres (Hund) groß: 100—150 ccm oder in den Versuchen von *Carlson* und *Ginsburg*[1]), ca. $^{1}/_{10}$ der Blutmenge des Empfängers. Wurde Blut von pankreasdiabetischen Tieren transfundiert, so blieb der günstige Effekt aus.

Durch *Subcutan*injektionen von kleineren Mengen von Pankreasvenenblut oder Serum (20—100 ccm) sah *Watermann*[2]) eine Verminderung des Harnzuckers beim pankreasdiabetischen Hunde. Die Verminderung der Glykosurie trat aber nicht regelmäßig ein, und es ist unwahrscheinlich, daß überhaupt Pankreashormonwirkung vorlag, da die herabgesetzte Zuckersausscheidung einige Tage anhalten konnte. In neuerer Zeit haben auch *Grünthal*[3]) und *Höpfner*[4]) nach Transfusion von 20—40 ccm Normalcitratblut oder Plasma am menschlichen Diabetiker eine Blutzuckersenkung gefunden. Auch diese Befunde sind nicht als Pankreashormonwirkung anzusehen. Abgesehen davon, daß es unwahrscheinlich ist, daß durch diese geringen Blutmengen genügend Insulin übertragen werden kann, um eine nachweisbare Blutzuckerherabsetzung hervorzurufen, spricht gegen Hormonwirkung, daß der Blutzuckerabfall nicht sofort, sondern erst nach 30 Min. eintrat. Die Resultate mit parenteraler Zufuhr kleiner Blutmengen verdanken ihre Entstehung wohl dem gleichen noch unbekannten Mechanismus, der in den neuen Versuchen von *G. Singer* und *F. Högler*[5]) zu einer Blutzuckerherabsetzung bei Injektionen von unspezifischen Eiweißkörpern führt.

In früheren Untersuchungen[6]) über das Verhalten der alimentären Blutzuckerkurve (20 g Glucose in 100 $H_2O$) ließ sich zeigen, daß Prozeduren, die zu einer Verarmung des Organismus an Kohlenhydraten führen, wie totale Karenz, Kohlenhydratkarenz oder erschöpfende Muskelarbeit, eine vorübergehende Herabsetzung des Kohlenhydratassimilationsvermögens bedingen. Zufuhr von Kohlenhydraten dagegen förderte die Assimilation von Glucose, indem bei wiederholten, in kurzen Abständen sich folgenden, oralen Gaben von Traubenzucker die hyperglykämischen Reaktionen immer schwächer wurden, und auch eine einzige vorangehende, reichliche Kohlenhydratmahlzeit die hyperglykämische Reaktion herabzusetzen vermochte. In den Serienbestimmungen ließ sich ferner nachweisen, daß das Kohlenhydratassimilations-

---

[1]) Americ. journ. of physiol. **36**, 280. 1915.
[2]) Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam **16**, 2 u. 248. 1913.
[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 97.
[4]) Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1284.
[5]) Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 155 u. 215.
[6]) Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 44. 1921 u. **93**, 89 und 123. 1922.

vermögen etwa in der 10. Stunde nach einer reichlichen Kohlenhydratmahlzeit optimal ist[1]).

Diese Versuchsresultate führten zu der hypothetischen Annahme, daß der Wechsel der Kohlenhydrattoleranz unter den verschiedenen Bedingungen durch Variationen in der Bildung der Fermente des intermediären Zuckerstoffwechsels verursacht sei. Speziell wurde angenommen, daß die Kohlenhydrate selbst ihre fermentative Assimilation fördern, indem vom Substrat — Kohlenhydratreserven des Körpers und zugeführte Kohlenhydrate — eine Reizwirkung auf die Fermentbildung ausgehe[2]).

Seit der Publikation dieser Arbeiten ist durch die Darstellung des Insulins und die experimentellen und klinischen Untersuchungen mit diesem Hormon der Einblick in den Regulationsmechanismus des Kohlenhydratstoffwechsels wesentlich vertieft worden. Die damals dargelegte hypothetische Erklärung unserer Versuchsresultate läßt sich jetzt sehr gut vom Standpunkt der Insulinforschung aus präzisieren. Der Ausdruck Fermentbildung ist einfach durch Hormonproduktion zu ersetzen. Wir haben einerseits anzunehmen, daß durch eine langdauernde Herabsetzung des Reizes auf die Langerhansschen Inseln durch Kohlenhydrat- oder absolute Karenz oder Mangel an Kohlenhydratreserven der ganze Organismus an Insulin so verarmt, daß er bei plötzlicher Kohlenhydratzufuhr den höheren Ansprüchen momentan nicht gewachsen ist. Andererseits stellt die wiederholte Zufuhr kleiner Zuckermengen oder die einmalige Zufuhr einer reichlichen Kohlenhydratmahlzeit für die Langerhansschen Inseln einen Reiz dar, welcher zu überschießender Insulinproduktion führt; nach Assimilation der vorangehenden Kohlenhydratzufuhr, die gleichsam den Kohlenhydratstoffwechselmechanismus angetrieben hat, besitzt der Körper dann noch eine unverbrauchte Insulinmenge, oder eine fortdauernde Insulinproduktion, welche eine Bereitschaft zur sofortigen Kohlenhydratassimilation schaffen. Auf die gleiche Weise ist auch die regelmäßig zu beobachtende hypoglykämische Nachschwankung der alimentären Blutzuckerkurve zu erklären. Der Organismus wird durch eine vorausgehende Kohlenhydratzufuhr für die Assimilation einer späteren Kohlenhydratmenge gleichsam *sensibilisiert*. Diese „Sensibilisierung" oder Bereitschaft zur Kohlenhydratassimilation hält nicht lange an; sie ist etwa 15 Stunden nach einer reichlichen Kohlenhydratmahlzeit wieder verschwunden.

---

[1]) Als Maß für die Größe der Kohlenhydrattoleranz diente das Verhalten der Blutzuckerkurve: Geringer Anstieg der Blutzuckerkurve und kurzdauernde Hyperglykämie sind Zeichen einer guten, hoher Anstieg und langdauernde Hyperglykämie Stigmata einer schlechten Assimilationsfähigkeit für Kohlenhydrate.

[2]) *H. Staub*, Biochem. Zeitschr. **118**, 93. 1921 und Helvetica chimica acta **4**, 281. 1921.

Die vorliegenden Versuche — sie sind zum größten Teil 1922—1924 ausgeführt — wurden von folgendender Überlegung aus angestellt: Wenn tatsächlich durch eine reichliche Kohlenhydratzufuhr eine überschießende Fermentbildung oder Hormonproduktion stattfindet und der Organismus dann nach einer bestimmten Zeit über einen unbenützten Ferment- oder Insulinbestand verfügt, so muß Blut, das zu dieser bestimmten Zeit diesem sensibilisierten Organismus entnommen wird, auch wirksames Ferment oder Hormon enthalten und bei Transfusion auf einen diabetischen Organismus blutzuckerherabsetzend wirken. Umgekehrt muß Blut eines Spenders, dessen Organismus durch Kohlenhydratkarenz oder Hunger auf einen niedrigen Insulinbestand gebracht worden ist, bei Transfusion auf einen Zuckerkranken keine oder nur geringe Hormonwirkung entfalten.

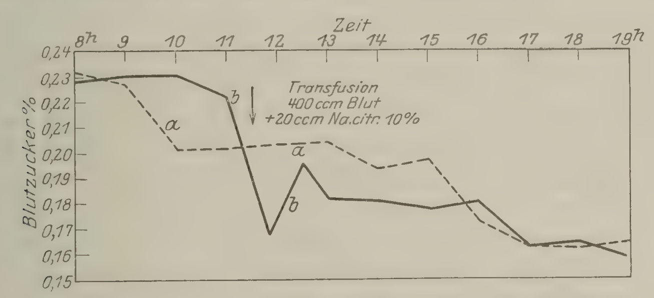
*Methodik:* Die Diabetiekr, an denen die Versuche ausgeführt sind, nahmen am Vortag abends 19 Uhr die letzte Mahlzeit. Nach 15—18 Stunden wurde transfundiert. Nach der Transfusion blieben die Patienten weiter ohne Nahrungszufuhr, so lange als Blutzuckerbestimmungen ausgeführt wurden. In einem Versuche wurde bestimmte Nahrung gegeben, um den Einfluß der Transfusion auf die alimentäre Hyperglykämie zu untersuchen.

Die Transfusionsmethode war folgende: Die Spender wurden durch Bestimmung der Agglutinationsgruppe ausgewählt. Die Transfusionen verliefen dann bis auf 3 reaktionslos. Das Blut des Spenders wurde mit krummer Nadel entnommen und in ein Zylindergefäß laufen gelassen. Während des Ausfließens des Blutes wurde langsam 10proz. Na-Citratlösung zugetropft; im ganzen jeweilen 20—25 ccm zu 400—500 ccm Blut. Das Citratblut wurde darauf durch ein feines Kupferdrahtsieb in einen zweiten Zylinder von 500 ccm gegeben, der am untern Ende einen Ausfluß mit Glashahn besaß, und sofort transfundiert. Zur Transfusion wurde eine selbstkonstruierte Nadel mit Seitenweg verwendet. Der Seitenweg wird durch Gummischlauch mit dem Ausflußrohr des Zylinders verbunden. Nahe an der Nadel wird, nachdem der Schlauch mit Flüssigkeit gefüllt ist, eine Klemme angebracht. An die Nadel kommt eine 2—5 ccm haltende Flachspritze. Die Nadel ist so geschliffen und der Seitenweg in einer solchen Neigung zur Nadel angebracht, daß eine möglichst bequeme Handhabung garantiert ist. Diese Transfusionsnadel hat den Vorteil, daß sie, sobald sie mit der Spritze armiert ist, eine sichere Einführung in die Vene gestattet. Ferner kann man den richtigen Sitz im Gefäß durch Aspiration mit der Spritze kontrollieren. Liegt die Nadel richtig, so läßt sich durch Öffnung der Klemme am Gummischlauch die Verbindung mit dem Transfusionszylinder rasch herstellen. Manipulationen, wie Anschließen der Transfusionsnadel an Schlauch und Zylinder, welche leicht zu Verschiebungen

der Nadelspitze und Durchstoßen der Venenwand führen, sind so vermieden. Blutentnahme und Transfusion waren jeweilen in 5—20 Min. beendet. Der Blutzucker ist nach *Bang*, Methode 1916, bestimmt. Die in den Kurven ausgeführten Werte sind Durchschnittswerte aus meist 3 Bestimmungen.

*Versuche:*

*1. Versuch.* Me. K., ♂ Alter: 65 Jahre. Gewicht 54 kg. Seit 3 Jahren zuckerkrank und offene Tbc. pulm. Vom 27. bis 29. III. 1922 bei gewöhnlicher Kost durchschnittlich 350 g Urinzucker pro Tag. Später bei einer Zufuhr von 50 g Kohlenhydrat täglich Glykosurie von 25—40 g. Keine Ketosis. Am 30. III. wurde ein Hungertag eingeschaltet und der Transfusionsversuch ausgeführt. Der Verlauf der Glykämie ist aus der Kurve Nr. 1 b ersichtlich. Die Gesamtzuckerausscheidung während dieses Tages betrug 115 g. Am 12. IV. wurde zum Vergleich ein weiterer Hungertag eingeschaltet ohne Transfusion (vgl. Kurve 1a). Die letzte Mahlzeit wurde jeweilen abends 19 Uhr am vorhergehenden Tag eingenommen. Blutspenderin: Agglutinationsgruppe II, Blutempfänger Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge: 400 ccm + 20 ccm Na-Citrat. Die Blutspenderin nahm *4 Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit.*




Kurve 1. Pat. Me. K. ♂. Diabetes + Tbc. pulm.
Spender nahm 4 St. vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit.
*a* = – – – – = Hungertag ohne Transfusion 12. IV. 1922.
*b* = ——— = Hungertag mit Transfusion 30. III. 1922.

Beide Kurven, sowohl die Hungerkurve *a* (ohne Transfusion) als auch die Hungerkurve *b* (mit Transfusion) zeigen einen Abfall, der ausgehend von ungefähr gleichem Ausgangswert nach 10 Stunden zu gleichem Tiefstand führt. Die Kurven sind aber nicht streng miteinander vergleichbar, da die Versuchsbedingungen insofern verschieden waren, als dem Kontrollhungertag (Kurve *a*) eine 14tägige diätetische Behandlung vorausgegangen war. Sicher waren nach der diätetischen Behandlung die Bedingungen wesentlich günstigere, durch Hunger einen Blutzuckerabfall zu erzielen. Um so größere Beweiskraft ist deshalb dem Transfusionsversuch beizumessen, indem es unter ungünstigeren Bedingungen gelang, den Blutzuckerwert um den gleichen Betrag zu drücken. Das für unsere Versuchshypothese wichtigste Moment besteht aber darin, daß in Kurve *b* sofort nach der Transfusion der Blutzucker-

wert von 0,223 auf 0,168% abfällt. Nachher macht er noch eine kurzdauernde Bewegung nach oben und schwankt während etwa 3 Stunden um den Wert 0,18%. Durch die Verdünnung allein läßt sich der plötzliche Abfall des Blutzuckerwertes nicht erklären, wie folgende Überschlagsrechnung zeigt:

Die Gesamtblutmenge des abgemagerten Patienten betrage $^1/_{12}$ des Körpergewichts[1]) = . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 4,5 l

In 4,5 l Blut à 0,223% sind an Blutzucker . . . . . . . . . . . . . . 10,0 g

Im transfundierten Blut wurde bei Beginn der Entnahme 0,095 und am Schluß 0,111% Blutzucker bestimmt. Unter Berücksichtigung des Durchschnittswertes von 0,103% wurde in 400 ccm an Blutzucker zugeführt . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 0,4 g

In der Gesamtblutmenge von 4,9 l (4,5 + 0,42) hätten wir dann . . . . . 10,4 g Zucker oder 0,212%.

Der 15 Minuten nach Beginn der Transfusion oder 5 Minuten nach Schluß der Transfusion bestimmte Blutzuckerwert beträgt aber 0,168%. Auch wenn die Blutmenge der Versuchsperson kleiner, d. h. etwa $^1/_{20}$ des Körpergewichts angenommen wird, ist durch bloße Verdünnung dieser niedrige Wert nicht zu errechnen.

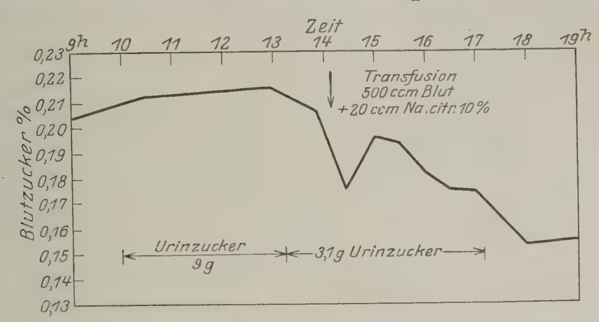
Auf Kurve Nr. 1 ist der am Transfusionsversuchstage ausgeschiedene Harnzucker eingetragen. Die Glykosurie nimmt im Laufe des Tages allmählich ab und wird 16 Uhr, 21 Stunden nach letzter Nahrungsaufnahme, null. Ein Einfluß der Transfusion auf die Zuckerausscheidung ist nicht mit Sicherheit zu konstatieren. Die Glykosurie nimmt allmählich ab und zeigt nach der Transfusion keinen plötzlichen Abfall; ihr schließliches Verschwinden ist in der Hauptsache auf das Hungern zurückzuführen. Im Kontrollversuch vom 12. IV. 1922 (Hungertag ohne Transfusion) war der Urin schon nach 19 Stunden zuckerfrei. Dabei muß allerdings, wie schon oben beim Vergleich der Blutzuckerkurven hervorgehoben ist, berücksichtigt werden, daß dem Kontrollversuch am 12. IV. 1922 bereits eine 14tägige diätetische Schontherapie vorausging, welche die Bedingungen, durch Hungern allein Zuckerfreiheit zu erreichen, wesentlich günstiger gestaltete als zur Zeit des Transfusionsversuches, 30. III. 1922.

*2. Versuch.* Grus. W., ♂ Alter 53 Jahre. Gewicht 58 kg. Seit 5 Jahren zuckerkrank. Vor dem Versuch bei Fett-Eiweißdiät täglich ca. 50 g Urinzucker. 13. III. 1923 Hungertag und Transfusionsversuch. Blutspender (Sohn): Agglutinationsgruppe IV. Empfänger: Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge: 500 ccm mit 20 ccm 10proz. Na-Citratlösung. Der Blutspender nahm *7 Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit ein.*

Wie im ersten Versuch ist schon 17 Min. nach Beginn der Transfusion oder 5 Min. nach Schluß der Transfusion ein Blutzuckerabfall

[1]) Vgl. *M. de Crinis,* Refraktometer-Methode zur Blutmengenbestimmung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **99**, 131. 1917.

von 0,207 auf 0,176% nachzuweisen. $^{3}/_{4}$ Stunden nach der Transfusion ist der Blutzuckerspiegel wieder etwas höher (0,196%) und fällt dann langsam ab. Vgl. Kurve Nr. 2. Die Abnahme der Hyperglykämie ist wiederum größer, als sie eintreten würde, wenn ausschließlich die Verdünnung mit dem zuckerärmeren Blut des Spenders in Betracht käme.



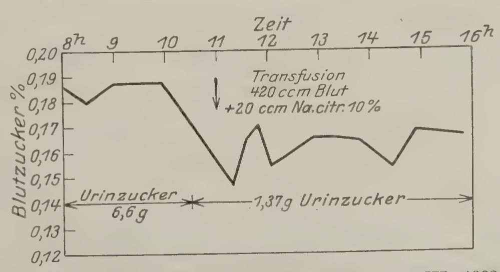

Kurve 2. Pat. Grus. ♂. Diabetes 13. III. 1923.
Spender nahm 7 St. vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

Der Blutzuckergehalt des Spenderblutes war bei Beginn des Aderlasses 0,080%, am Schlusse des Aderlasses 0,085%. Unter Zugrundelegen eines durchschnittlichen Blutzuckerwertes von 0,083% in den transfundierten 500 ccm Blut und einer ursprünglichen Blutmenge des Diabetikers von $^{1}/_{13}$ des Körpergewichtes läßt sich durch Verdünnung allein ein Blutzuckerwert von 0,190% berechnen. Gleich nach Transfusion betrug aber die Glykämie nur 0,176%.

Während 3 Stunden vor der Transfusion wurden *im Urin* 9,0 g Zucker entleert, in den 3 Stunden, welche der Transfusion folgten, nur 3,1 g. Die Abnahme der Glykosurie ist wohl nicht ausschließlich auf die Wirkung der Bluttransfusion, sondern zum größten Teil auf die Karenz zurückzuführen.

*3. Versuch.* Fi. E. ♂. Alter 40 Jahre. Gewicht 58 kg. Diabetes vor 2 Monaten entdeckt. In den Tagen vor der Transfusion wurden wegen starker Ketonurie neben Fett-Eiweißdiät täglich 70—100 g Brot gegeben. Die Glykosurie schwankte dann zwischen 62 und 112 g in 24 Stunden. An Aceton und Acetessigsäure wurden 4 bis 8 g tägl. ausgeschieden. 1. VIII. 1923 wurde ein Hungertag eingeschaltet und der Transfusionsversuch ausgeführt. Die Blutspenderin nahm *4 Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit* zu sich.

Spenderblut: Agglutinationsgruppe IV. Transfundierte Blutmenge: 420 ccm + 20 ccm 10 proz. Na-Citrat.

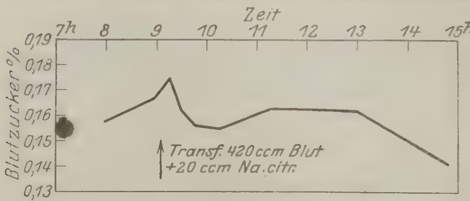



Kurve 3. Pat. Fi. E. Diabetes gravis 1. VIII. 1923.
Spender nahm 4 St. vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

Die Schwankungen in Glykämie und Glykosurie sind in Kurve Nr. 3 zu verfolgen. Wieder fällt, wie in den vorangehenden Versuchen, der Blutzuckergehalt rasch ab. Vor der Transfusion betrug er 0,188%; 11 Min. nach Beginn oder 3 Min. nach Schluß der Transfusion ist er nur noch 0,148%. Wie in Versuchen 1 und 2 folgte dem steilen Blutzuckerabfall wieder ein kurzes Ansteigen, dann verharrte der Blutzuckerspiegel auf einem Niveau um 0,16%. Das transfundierte Blut hatte bei Beginn des Aderlasses 0,074%, am Schluß des Aderlasses 0,083% Zucker. Legen wir den Durchschnittswert von 0,079% Blutzucker für die 420 ccm transfundierten Blutes + 20 ccm Na-Citrat und $^1/_{13}$ des Körpergewichts des Empfängers als die Blutmenge vor der Transfusion mit 0,188% Blutzucker der Verdünnungsberechnung, wie sie in Versuch 1 genauer ausgeführt ist, zugrunde, so erhält man einen Blutzuckerwert von 0,178%. Gleich nach der Transfusion finden wir jedoch den Wert 0,148%, also erheblich weniger als der berechneten Verdünnung entsprechen würde. Die Glykosurie beträgt während $2^1/_2$ Stunden nach der Transfusion 1,37 g.

In den vorangehenden 3 Transfusionsversuchen ist gezeigt worden, daß Transfusion von Blut eines Spenders, der 4—7 Stunden vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit zu sich genommen hatte, bei einem Diabetiker zu raschem Blutzuckerabfall führt. Da aus dem Verhalten der Blutzuckerkurven in den früheren Mitteilungen geschlossen worden war, daß die alimentäre Glykosurie nach 20 g Glucose bei Gesunden am schnellsten wieder verschwindet, wenn 10—15 Stunden vorher eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit eingenommen wird, wurde deshalb in den folgenden Transfusionsversuchen untersucht, ob Blut, aus dieser Zeitperiode transfundiert, die Glykämie noch stärker herabsetzt, als in den Transfusionsversuchen Nr. 1—3.

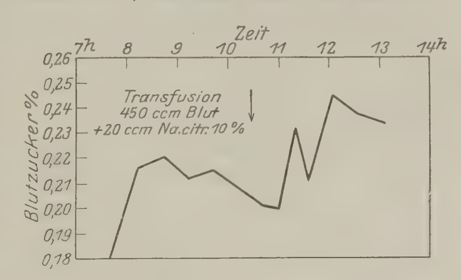
*4. Versuch.* Frau Rue., 67 Jahre alt. Gewicht 75 kg. Diabetes seit 1 Jahre bekannt. Leidet neben ihrer Zuckerkrankheit an Myodegeneratio cordis und Bronchitis chron. In den Tagen vor der Transfusion wurden bei kohlenhydratarmer Ernährung täglich 30—40 g Zucker im Urin ausgeschieden. Keine Ketonurie. Am 4. IX. 1924 wurde der Transfusionsversuch angestellt. Am vorhergehenden Abend 19 Uhr hatte Pat. die letzte Nahrung zu sich genommen. Blutspender: Agglutinationsgruppe IV. Empfängerin: Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge 420 ccm + 20 ccm Na-Citrat 10%. Der Spender nahm *12 Stunden vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit*, bestehend aus 500 g gekochten Nudeln und 500 ccm Milch und blieb dann bis zum Aderlaß ohne Nahrungszufuhr. Der Effekt der Transfusion auf die Glykämie der Diabetikerin ist aus Kurve 4 ersichtlich.




Kurve 4. Pat. Frau Rue. Diabetes mittleren Grades und Myodegeneratio cordis. 4. IX. 1924. Spender nahm 12 St. vorher reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

Aus der Kurve 4 ist zu ersehen, daß sofort nach Beendigung der Transfusion, die 10 Minuten dauerte, der Blutzucker noch geringgradig, von 0,167 auf 0,175%, ansteigt, in der folgenden Stunde langsam bis auf 0,155% fällt und dann während 3 Stunden um 0,160% bleibt. Ein rascher, starker Abfall des Blutzuckerwertes, wie er in den ersten 3 Transfusionsversuchen nachzuweisen war, ist hier nicht zu sehen.

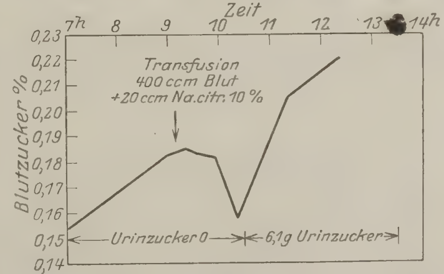
*5. Versuch.* Frau Lö., 58 Jahre alt. Körpergewicht 136 kg!! Seit 2 Monaten zuckerkrank. An den Tagen vor der Transfusion bei kohlenhydratarmer Kost täglich ca. 50 g Zucker im Urin, starke Acetonurie. Zeitweise Somnolenz und Brechreiz; Coma incipiens. 7. X. 1924 Transfusionsversuch. Am Tage vorher abends 19 Uhr nahm Pat. die letzte Mahlzeit ein. Blutspenderin: Agglutinationsgruppe II. Empfängerin: Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge 450 ccm + 20 ccm Na-Citrat 10%. Die Blutspenderin nahm *12 Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit zu sich.* Blutzuckergehalt des Spenderblutes bei Beginn des Aderlasses 0,075%, am Schluß des Aderlasses 0,096%. Der Verlauf der Blutzuckerkurve ist in Kurve 5 wiedergegeben.




Kurve 5. Pat. Lö. ♀. Diabetes gravis 7. X. 1924. Spender nahm 12 St. vor Aderlaß reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

Die Transfusion dauerte von 10 Uhr bis 10 Uhr 25 Min. Sie war schwierig, weil die Venen im tiefen Fettpolster der fettsüchtigen Frau schwer zu finden waren. Die lange Dauer der Transfusion regte die Patientin stark auf. Der Versuch war dann getrübt durch eine anaphylaktische Reaktion. 1/2 Stunde nach Beendigung der Transfusion trat eine generalisierte Urticaria und Jucken am ganzen Körper auf. Um 11 Uhr Temperatur 36,2. Nach 1 Stunde war die Urticaria verschwunden, Pat. klagte noch über Kopfschmerzen.

Sofort nach der Transfusion ist ein Blutzuckerabfall zu sehen, der seinen Tiefpunkt mit 0,200% 1 Stunde nach Beginn der Transfusion erreicht. Der Blutzuckerabfall ist nur gering, wenn der durchschnittliche Blutzuckerwert von 0,216% vor der Transfusion berücksichtigt wird. Der spätere unregelmäßige Verlauf der Kurve ist nicht mehr verwertbar, da mit dem Auftreten der anaphylaktischen Reaktion der Blutzucker ansteigt.




Kurve 6. Pat. Ma. ♀. Diabetes levis 10. IX. 1924. Spender nahm 15 St. vor Aderlaß reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

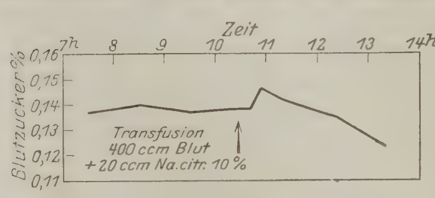
*6. Versuch.* Frau Ma., 46 Jahre alt. Körpergewicht 68 kg. Seit $2^3/_4$ Jahren zuckerkrank. In den Tagen vor der Transfusion mit 45 Einheiten

Insulin täglich bei 60 g K. H. zuckerfrei. Pat. war während 14 Stunden vor der Transfusion ohne Nahrungszufuhr. Empfängerin: Agglutinationsgruppe II. Spenderin: Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge 400 ccm + 20 ccm Na-Citrat 10%. Spenderin nahm *14 Stunden vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit zu sich.* Spenderin war eine Kranke mit arteriosklerotischer Schrumpfniere und einer Hypertonie von 230 mm Hg. Transfusion am 10. IX. 1924. Kurve 6 gibt die Schwankungen des Blutzuckers wieder.

Die Transfusion dauerte von 9 Uhr 7 Min. bis 9 Uhr 16 Min. Schon vor der Transfusion steigt der Blutzuckerwert von 0,154 bis auf 0,183% kurz vor der Transfusion an. Es ist dies offenbar eine Emotionshyperglykämie, verursacht durch die Angst vor dem Eingriff. Etwa 1 Stunde nach Beginn der gut verlaufenen Transfusion sinkt der Blutzucker und erreicht 10 Uhr 20 Min., $^5/_4$ Stunden nach Transfusionsbeginn, mit 0,158% etwa den Wert von morgens 7 Uhr. In den folgenden Stunden steigt der Blutzucker rapid an. Dieser Anstieg fällt, wie im vorhergehenden Versuche 5, zusammen mit einer Allgemeinreaktion, die sich in Frösteln, Temperaturanstieg bis 37,8°, Gefühl allgemeinen Unwohlseins und Brechen äußerte. Auf diese Transfusionreaktion ist wohl wieder der Blutzuckeranstieg zurückzuführen. Dieser letzte Zeitabschnitt des Versuches ist deshalb für unsere Zwecke unbrauchbar.

In den folgenden Versuchen wurde die Versuchsanordnung dahin abgeändert, daß der Blutspender statt wie bisher 5—15 Stunden jetzt 1—3 Stunden vor Aderlaß Kohlenhydrate zu sich nahm. Es war zu untersuchen, ob in den ersten Stunden nach Kohlenhydratzufuhr mehr oder weniger Insulin im Blute kreist als in den späteren Zeiten der „relativen Inanition".

*7. Versuch.* Frau Mar., 55 Jahre alt. Körpergewicht 70 kg. Seit etwa 1 Jahre zuckerkrank. In den Tagen vor Transfusion bei 60 g Kohlenhydratzufuhr 5 bis 15 g Urinzucker täglich. Keine Ketonurie. Pat. war vor der Transfusion 16 Stunden ohne Nahrungszufuhr. Empfängerin: Agglutinationsgruppe II. Spender: Agglutinationsgruppe IV. Transfundierte Blutmenge 500 ccm + 20 ccm Na-Citrat 10%. Der Spender nahm *$2^1/_2$ Stunden vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit,* bestehend in Nudeln, Milch und Apfelmus, zu sich. Kurve 7 zeigt den Verlauf der Blutzuckerkurve in diesem Falle.

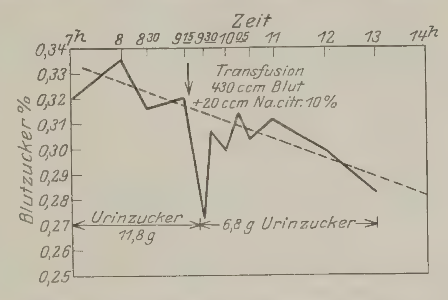


Kurve 7. Pat. Mar., ♀. Diabetes levis 27. III. 1925. Spender nahm $2^1/_2$ St. vor Aderlaß reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

Die Transfusion wurde am 27. III. 1925 in 10 Min., von 10 Uhr 25 Min. bis 10 Uhr 35 Min. ausgeführt; sie verlief glatt und ohne komplizierende Reaktionen. Der Blutzucker des Spenders war bei Beginn des Aderlasses 0,113, am Schluß des Aderlasses 0,099%! Ein sicherer Einfluß der Transfusion auf den Verlauf der Blutzuckerkurve ist nicht zu finden. Der geringe Abfall des Blutzuckers in der 2. und 3. Stunde

nach Transfusion kann ebenso gut ausschließlich auf die Karenz der Versuchspersonen bezogen werden. Karenz allein bringt ja, wie Kurve 1 deutlich zeigt, beim Diabetiker einen kontinuierlichen Blutzuckerabfall zustande.

*8. Versuch.* Rieg. O., ♂ 28 Jahre alt. Körpergewicht 48,5 kg. Seit 4 Jahren zuckerkrank. An den Tagen vor Transfusion bei Grundumsatzdiät nach *Wilder* und 3 mal 20 E. Insulin täglich ca. 60 g Urinzucker und starke Ketonurie. Neben Diabetes noch Tbc. pulmon. Empfänger: Agglutinationsgruppe III. Spender: Agglutinationsgruppe IV. Transfundierte Blutmenge 430 cm + 20 ccm Na-Citrat. Spender nahm *1 Stunde vor Aderlaß 100 g Glucose in $^1/_2$ l $H_2O$ gelöst* zu sich. Vorher war er wie der Diabetiker 14 Stunden ohne Nahrungszufuhr. Verlauf der Blutzuckerkurve siehe Kurve 8.



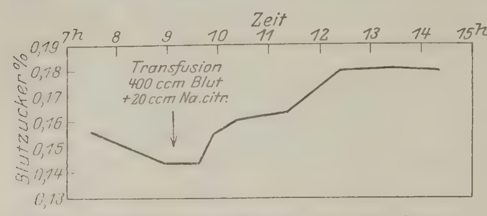

Kurve 8. Pat. Rieg., ♂. Diabetes gravis 16. III. 1926. Spender nahm 1 St. vor Aderlaß 100 g Glucose in 600 Wasser.

Die Transfusion dauerte im Versuch 8 von 9 Uhr 17 Min. bis 9 Uhr 33 Min., sie verlief ohne Komplikationen. Das Allgemeinbefinden blieb gut. Körpertemperatur nach Transfusion 36,7 und 36,9°. Sofort nach der Transfusion fällt der Blutzucker ab von 0,320 auf 0,274. Schon 10 Min. später, d. h. $^1/_2$ Stunde nach Beginn der Transfusion steigt er wieder auf 0,307%, verbleibt während den auf die Transfusion folgenden 2 Stunden zwischen 0,30 und 0,31 und fällt später kontinuierlich ab. Während 1 Stunde nach Beginn der Transfusion hatten wir im Versuch 8 Blutzuckerwerte, die unter dem Niveau liegen, das durch bloße Karenz erzeugt würde. Wir können uns die in Kurve 8 punktierte Linie als Verlauf der Blutzuckerkurve denken, wie sie durch Karenz allein vielleicht aufgetreten wäre.

In den 2 folgenden Versuchen wurde Blut von Spendern transfundiert, welche 19 und 24 Stunden vor der Blutentnahme ohne Nahrungszufuhr geblieben waren. Sie waren im Stadium der absoluten Inanition. Wenn die Annahme richtig war, daß Kohlenhydratzufuhr die Insulinproduktion anregt und zu einer vorübergehenden Insulinämie führt, welche durch Bluttransfusionen übertragen und am Verhalten des Blutzuckers des Empfängers nachgewiesen werden kann, so mußte Blut, das von hungernden Spendern stammte, nichts oder fast nichts von der blutzuckerherabsetzenden Wirkung beim Empfänger zeigen.

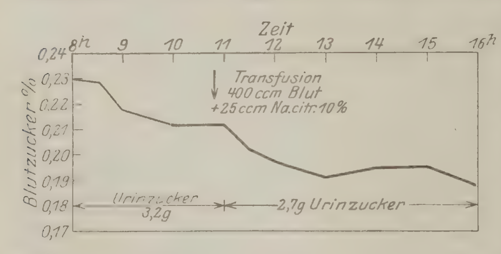
*9. Versuch:* Frau Rue. Gleiche Pat. wie im Versuch 4. Empfängerin Agglutinationsgruppe II. Spender: Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge 400 ccm + 20 ccm Na-Citrat. Spender blieb *24 Stunden vor Aderlaß ohne Nahrungszufuhr.* Spenderblut bei Beginn des Aderlasses 0,085%, am Schluß des Aderlasses 0,078%, Zucker. Über das Verhalten der Blutzuckerkurve vergl. Kurve 9.

Die Transfusion dauert von 9 Uhr 8 Min. bis 9 Uhr 16 Min. Der Versuch ist insofern nicht einwandfrei, als Pat. $^3/_4$ Stunden nach Beendigung der Transfusion anfing zu frösteln und 10 Uhr 30 Min., d. h. $1^1/_2$ Stunden nach Beendigung der Transfusion, 39,9° Körpertemperatur hatte. Für unsere Fragestellung sind in diesem Versuch nur die 2 ersten Blutzuckerwerte nach der Transfusion verwertbar, die zeigen, daß nach der Transfusion der Blutzuckerwert unverändert bleibt. Im späteren Verlauf steigt die Blutzuckerkurve an, wohl als Folgeerscheinung anaphylaktischer Reaktion.



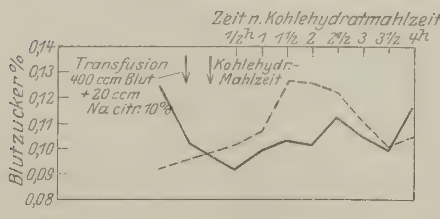

Kurve 9. Pat. Rue., ♀. Diabetes mittleren Grades + Degeneratio cordis 5. IX. 1924. Spender blieb vor Aderlaß 24 St. ohne Nahrungszufuhr.

*10. Versuch.* Frl. Mar., 44 Jahre alt. Körpergewicht 66 kg. Seit ca. 1 Jahr zuckerkrank. In den Tagen vor Transfusion bei 50 g Brot 5—10 g Zucker im Urin. Keine Acetessigsäure. Empfängerin: Agglutinationsgruppe II. Spender: Agglutinationsgruppe II. Transfundierte Blutmenge 400 ccm + 25 ccm Na-Citrat 10%. Empfängerin nahm 12 Stunden vor der Transfusion ihre letzte Mahlzeit ein. Spender blieb während *19 Stunden vor Aderlaß ohne Nahrungszufuhr.* Das Blut des Spenders enthielt bei Beginn des Aderlasses 0,071%, am Schluß des Aderlasses 0,075% Zucker. Das Versuchsresultat ist in Kurve 10 dargestellt.




Kurve 10. Pat. Mar., ♀. Diabetis levis 23. VI. 1922. Spender war 19 St. vor Aderlaß ohne Nahrungszufuhr.

Die Transfusion dauerte 15 Min. und verlief reaktionslos. Aus dem Verlauf der Blutzuckerkurve ist kein sicherer Einfluß der Transfusion auf den Blutzuckerspiegel zu ersehen. Schon vor der Transfusion zeigt die Kurve Tendenz zum Abfall, die wohl sicher durch protrahierte Karenz verursacht ist; und nach der Transfusion geht dieser Abfall in etwa gleichem Maße kontinuierlich weiter, wie vor der Blutübertragung.




Kurve 11. Pat. H., ♂. Diabetis levis.
– – – Alimentäre Glykämiekurve ohne Transfusion (20. III. 1922).
——— Alimentäre Glykämiekurve mit Transfusion (21. III. 1922).
Spender nahm 4 St. vor Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit.

Im letzten Versuch 11 (vgl. Kurve 11) sollte festgestellt werden, ob die Transfusion von Blut eines Spenders, der vor dem Aderlaß eine reichliche

Kohlenhydratmahlzeit zu sich genommen hatte, eine alimentäre Hyperglykämie zu beeinflussen vermag.

*11. Versuch.* Pat. H. Fr., ♂, 26 Jahre alt. Körpergewicht 70 kg. Seit 2 Monaten zuckerkrank. Toleranz zur Zeit des Versuches 70 g Kohlenhydrate. Die Versuchsanordnung war folgende: Pat. blieb an 2 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils vormittags nüchtern, mittags nahm er an beiden Tagen quantitativ und qualitativ genau die gleichen Mahlzeiten zu genau der gleichen Zeit. 1/2 Stunde vor der Mittagsmahlzeit am 2. Versuchstage wurden 400 ccm Blut transfundiert. Die Abendmahlzeiten, welche den beiden Versuchstagen vorausgingen, waren quantitativ und qualitativ ebenfalls gleich zusammengesetzt.

Spenderblut: Agglutinationsgruppe II. Empfängerblut: Agglutinationsgruppe II. Der Spender nahm *4 Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit* zu sich.

Aus Kurve 11 ist ersichtlich, daß nach der Transfusion die alimentäre Hyperglykämie fehlt.

*Zusammenstellung der Versuchsresultate.*

| Versuchsnummer | Datum der Transfusion | Stunden zwischen Kohlenhydratzufuhr und Aderlaß beim Blutspender | Maximaler Blutzuckerabfall i. Proz. des Durchschnittsblutzuckerwert. vor Transf. | Dauer des Blutzuckertiefstandes in Minuten | Zeit des maximalen Blutzuckerabfalles n. Beginn der Transfusion in Minuten | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | 27. III. 1925 | 2 1/2 | 0 | 0 | 0 | |
| 1 | 20. III. 1922 | 4 | 26 | ca. 200 | 15 | |
| 3 | 1. VIII. 1923 | 4 | 20 | „ 120 | 22 | |
| 2 | 13. III. 1923 | 7 | 16 | „ 50 | 11 | |
| 4 | 4. IX. 1924 | 12 | 4 | „ 100 | 60 | |
| 5 | 7. X. 1924 | 12 | 7 | „ 60 | 60 | 1 Std. nach Transf. allgem. Reaktion |
| 6 | 10. IX. 1924 | 14 | 7 | „ 50 | 50 | 3/4 Std. nach Transf. allgem. Reaktion |
| 8 | 16. III. 1926 | 1 | 15 | „ 50 | 15—20 | Spender nahm 1 Std. vor Aderlaß 100 g Glucose in 500 $H_2O$ |
| 9 | 5. IX. 1924 | 24 | 0 | 0 | 0 | Spender war 24 Std. o. Nahrungszufuhr |
| 10 | 23. VI. 1922 | 19 | 0 | 0 | 0 | Spender war 19 Std. o. Nahrungszufuhr |

*Bemerkungen zu vorstehender Tabelle.* In den Versuchen 1—7 nahm der Spender vor dem Aderlaß eine Kohlenhydratmahlzeit zu sich, die vorwiegend aus Stärke bestand. In Versuch 8 dagegen ist dem Spender vor dem Aderlaß 100 g Glucose gegeben worden. Die Dauer der Blutzuckererniedrigung nach der Transfusion (Stab 5 der Tabelle) ist nicht genau zu bestimmen und etwas willkürlich. Es muß bei Abgrenzung dieser Zeit berücksichtigt werden, daß Karenz allein den Blutzucker beim Diabetiker in der absoluten Inanition, also nach etwa 15 Stunden Hungerzeit, allmählich erniedrigt. Dieser Abfall wurde bei Angabe der Zeit so weit wie möglich berücksichtigt; es geht dies aus einem Vergleich der in der Tabelle angeführten Werte mit den entsprechenden Kurven hervor. In den Versuchen 7 und 10 ist der geringe Abfall des Blutzuckers nach der Transfusion aus dem eben erwähnten Grunde in der Tabelle mit 0 bezeichnet.

Die tabellarische Zusammenstellung zeigt, daß der größte Blutzuckerabfall durch Transfusion dann erreicht wird, wenn dem Spender 4—7 Stunden von der Blutentnahme die reichlich stärkehaltige Nahrung gegeben wird. Der Blutzucker des Diabetikers fällt unter diesen Bedingungen 16—26% unter den Durchschnittswert vor der Transfusion. Unter den gleichen Bedingungen ist auch die Dauer des Blutzuckertiefstandes am größten, ca. 50—200 Min. Blut aus einer gleichen Ernährungsphase entnommen, verhindert auch, wie Versuch 11 zeigt, die alimentäre Hyperglykämie. Wird Blut aus anderer Ernährungsphase, wenn der Spender 12—14 Stunden vor Aderlaß eine reichlich stärkehaltige Nahrung zu sich genommen hat, transfundiert, so ist der Effekt auf den Blutzucker des Diabetikers geringer; der maximale Blutzuckerabfall beträgt nur 4—7% und die Dauer des Blutzuckertiefstandes etwa 50—100 Min. Wird schließlich Blut transfundiert von einem Spender, der entweder erst $2^1/_2$ Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche stärkehaltige Nahrung zu sich genommen hatte, oder 19—24 Stunden hungerte, so tritt kein sicherer Effekt auf den Blutzucker des Diabetikers auf. Besonders hervorzuheben ist, daß ein Effekt dann nachgewiesen werden kann, wenn der Spender 1 Stunde vor Aderlaß nicht stärkehaltige Nahrung, sondern in Wasser gelöste Glucose zu sich nimmt (Versuch Nr. 8).

Der Zeitpunkt nach Beginn der Transfusion, in welchem der tiefste Stand des Blutzuckers gefunden wird, tritt bei den Versuchen, in welchen der Spender 4—7 Stunden vorher stärkehaltige Nahrung zu sich nahm, sehr rasch ein, in 11—22 Min. Auch im Versuch Nr. 8, in welchem der Blutspender 1 Stunde vor Aderlaß wässerige Glucoselösung zu sich nahm, ist der maximale Blutzuckertiefstand in 15—20 Min. nach Beginn der Transfusion erreicht. Nahm der Spender dagegen 12—14 Stunden vor Aderlaß eine Stärkemahlzeit, so fällt der Blutzucker mehr allmählich ab und erreicht seinen größten Tiefstand erst in etwa 1 Stunde. Versuche 5 und 6 sind allerdings nicht völlig rein, weil Allgemeinreaktionen auftraten; der Versuch Nr. 4, der reaktionslos verlief, zeigt jedoch kein anderes Verhalten als Versuche Nr. 5 und 6.

Im Kurvenbild muß auf die Zweiphasigkeit des Kurvenverlaufs speziell hingewiesen werden. In den 3 besonders wirksamen Transfusionsversuchen Nr. 1—3 folgt jeweilen dem akuten, raschen Blutzuckerabfall ein kurzer Anstieg nach oben, dann fällt die Blutzuckerkurve wieder ab. Auf diese Eigenschaft der Kurve wird im folgenden noch zurückgekommen.

### *Diskussion der Versuchsresultate:*

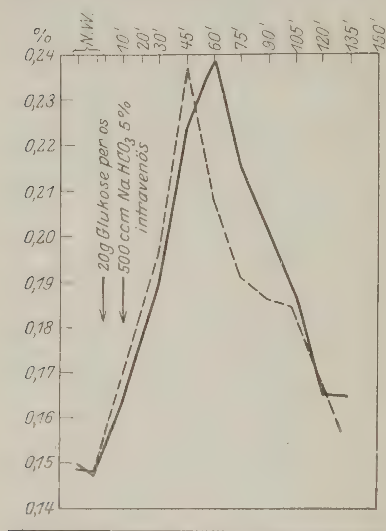
Die Untersuchungen gingen von der Annahme aus, daß in einer bestimmten Ernährungsphase physiologischerweise ein unverbrauchter

Überschuß an insulinartig wirkenden Körpern im Blut kreise. Aus früheren Versuchen wurde geschlossen, daß diese Phase in der 10. bis 15. Stunde nach einer reichlichen Stärkemahlzeit liegt, d. h. am Ende der „relativen Inanition". Die vorliegenden Versuche zeigen eine stärkste blutzuckersenkende Wirkung von Blut dann, wenn der Blutspender 4—7 Stunden vorher die stärkehaltige Mahlzeit zu sich nahm. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen müßte also geschlossen werden, daß *4 bis 7 Stunden, durchschnittlich etwa 5 Stunden* nach Kohlenhydratzufuhr in Form von Stärke der größte Überschuß an unverbrauchtem „Insulin" im Blut eines Stoffwechselgesunden kreist. Damit diese Blutzuckersenkung nach Transfusion tatsächlich auf einen im übertragenen Blut vorhandenen insulinartigen Stoff zurückgeführt werden kann, müssen andere Faktoren, welche die Blutzuckerdepression verursachen könnten, ausgeschlossen werden.

Der Haupteinwand gegen die Annahme, daß eine insulinartig wirkend Substanz den Blutzuckerabfall bedingt, ist wohl der, daß allein die Verdünnung des diabetischen Blutes mit Blut von normalem Zuckergehalt den beobachteten raschen Zuckerabfall verursache. Auf Seite 592—94 wurden am Schlusse der Versuche Nr. 1—3 Verdünnungsberechnungen angegeben, welche zeigen sollten, daß durch die Verdünnung mit zuckerarmem Blut allein der beobachtete Zuckerabfall nicht erklärt werden kann. Gegen diese Berechnungen ist aber der berechtigte Einwand zu erheben, daß die Blutmenge des Menschen in ihrer Relation zum Körpergewicht in ziemlich weiten Grenzen schwankt. Wenn statt $^1/_{12}$ oder $^1/_{13}$ des Körpergewichtes $^1/_{19}$ oder $^1/_{20}$ als Blutmenge des Empfängers angenommen wird, ist bei der wesentlich geringeren Blutmenge die Verdünnung mit 400 ccm Blut größer, so daß der aus der Verdünnung berechnete Zuckerwert dem beobachteten Minimalwert näherkommt. Es ist aber sicher unrichtig, der Verdünnungsberechnung nur die Blutmenge des Empfängers zugrunde zu legen; der Blutzucker gleicht sich unter physiologischen Verhältnissen so rasch mit dem Gewebszucker aus, daß schon während der Transfusion der Ausgleich nahezu beendet sein wird. Wir müssen eine viel größere Flüssigkeitsmenge im Organismus des diabetischen Empfängers mit erhöhtem Zuckergehalt annehmen, welche durch 400 ccm Blut von normalem Zuckergehalt verdünnt wird, und dann ist mit der Verdünnung allein niemals der beobachtete Zuckerabfall zu erklären. Gegen ein bloßes Verdünnungsphänomen in den Versuchen Nr. 1—3 spricht auch das Fehlen des plötzlichen Blutzuckerabfalles in den Transfusionsversuchen Nr. 4—7 und Nr. 9—11. Wie wenig selbst eine Transfusion von 500 ccm Na-Bicarbonatlösung den Blutzuckergehalt variieren kann, zeigen die in Kurve 12 dargestellten Versuche.

Der Versuch der Kurve 12 wurde an einem leichten Diabetiker ausgeführt. Die Versuchsperson erhielt am 1. und am 8. VI. 1920 unter vollkommen gleichen

Bedingungen 20 g Glucose in 100 ccm $H_2O$ per os. Am 8. VI. wurden 10 Minuten nach der Glucosezufuhr noch 500 ccm $NaHCO_3$ 5 proz. intravenös gegeben (Kurve *b*), Die Kurven stellen den Verlauf der alimentären Hyperglykämie dar. Im Versuch mit intravenöser $NaHCO_3$-Infusion sind auch Hämoglobin-, Erythrocyten- und Serumrefraktometerwerte fortlaufend bestimmt.




| Harnzuck. | Hämogl. | Erythroc. | Refr.-Wert |
|---|---|---|---|
| 0 | 91/95 | 4,808 · $10^6$ | 8,28 |
| 0 | 92/95 | 5,016 | — |
| — | 95/95 | 5,368 | 8,28 |
| 0,9 g | 95/95 | 4,612 | 8,28 |

Kurve 12. Fischer, ♂. Diab. levis 1. u. 8. VI. 20.
—— Alimentäre Glykämiekurve ohne Infus.
– – – Alimentäre Glykämiekurve mit Infus.

Trotz der Infusion von 500 ccm $NaHCO_3$-Lösung wird der Verlauf der alimentären Blutzuckerkurve in keiner Weise beeinflußt. Der Verlauf beider Kurven mit oder ohne Infusion ist ungefähr identisch.

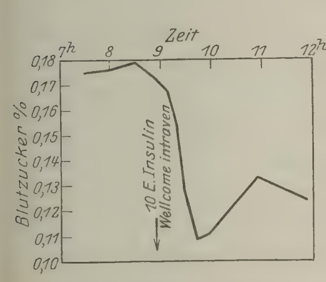
Die andere Möglichkeit, daß der Blutzuckerabfall durch die parenterale Eiweißzufuhr, welche durch die Transfusion vorgenommen wird, verursacht sei [vgl. *Singer* und *Högler*[1])], hat wenig wahrscheinliches für sich. Es wäre dann nicht zu erklären, warum in den obigen Transfusionsversuchen, die keinen oder nur geringen Einfluß auf den Blutzucker haben, diese „unspezifische Eiweißwirkung" nicht aufgetreten ist. Wenn eine Allgemeinreaktion in Form des anaphylaktischen Symptomenkomplexes infolge der Tranfusion eintritt, wie in Versuch Nr. 5 und 6, so haben wir ja auch nicht einen Blutzuckerabfall, sondern mit dem Auftreten dieser Symptome tritt Blutzuckeranstieg ein.

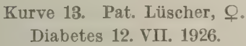
Einen weiteren Beweis für die Annahme, daß wir durch die Transfusion von Blut aus dieser bestimmten Ernährungsphase — 4—7 Stunden nach Kohlenhydratzufuhr — einen spezifischen insulinartigen Körper transfundierten, haben wir noch darin, daß es gelingt, durch intravenöse Applikation kleiner Insulinmengen beim Diabetiker die gleichen Blutzuckerkurven zu reproduzieren, wie sie nach Transfusion in Versuch Nr. 1—3 erhalten worden sind. Die Kurven Nr. 13 und 14 zeigen dies.

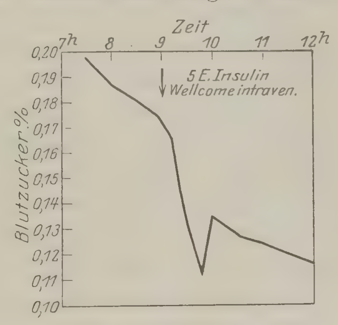
In Kurve Nr. 13 ist der Ausschlag im Blutzuckerabfall nach 10 klinischen Einheiten Insulin noch etwas zu groß und zu langdauernd im Vergleich zu dem Effekt nach Transfusion. Mit der kleineren Dosis von 5 Einheiten Insulin ist dann aber in Kurve Nr. 14 der Verlauf der Blutzuckerkurve, wie er sich in den Transfusionsversuchen findet,

[1]) l. c.

genau nachgeahmt. Wie in den Transfusionsversuchen fällt der Blutzucker in den ersten 10—20 Min. nach der intravenösen Insulingabe steil ab. Wie in den Transfusionsversuchen zeigt auch nach Insulin die Kurve einen zweiphasischen Verlauf, indem nach Erreichen des niedrigsten Wertes die Blutzuckerkurve kurz etwas ansteigt und dann langsamer fällt. Dieses Verhalten sieht man in genau gleicher Weise sowohl nach 5 wie nach 10 Einheiten Insulin. Diese Tatsache, daß es gelingt, mit kleinen Dosen Insulin den Transfusionseffekt auf den Blutzucker genau nachzuahmen, erlaubt wohl fast mit Sicherheit anzunehmen, daß im transfundierten Blut Insulin übertragen wurde.





Kurve 13. Pat. Lüscher, ♀.
Diabetes 12. VII. 1926.




Kurve 14. Pat. Hein., ♀.
Diabetes 14. VII. 1926.

Wenn in den Insulinversuchen der maximale Blutzuckerabfall erst nach 45 Minuten eintritt, in den Transfusionsversuchen dagegen schon nach 15—20 Min. nach Beginn der Blutübertragung, so hängt dies nur von der Größe der Insulinmenge ab. Wenn noch weniger als 5 Einheiten Insulin gegeben werden, tritt dieser maximale Blutzuckertiefstand so rasch auf wie nach Transfusion. So hat z. B. *Bodansky*[1]) gefunden, daß beim Gesunden nach kleinen Dosen Insulin intravenös bereits nach 18 Minuten der tiefste Blutzuckerwert erreicht und nach 1 Stunde der Insulineffekt wieder abgelaufen ist. Der Vergleich des Transfusionseffektes mit den Insulinkurven zeigt, daß mit 400 ccm Blut wahrscheinlich weniger als 5 Einheiten Insulin transfundiert wurden.

Die Blutzucker herabsetzende Wirkung der Transfusion ist wahrscheinlich etwas größer als es die Versuchsresultate zeigen; denn nach jeder psychischen Erregung pflegt der Blutzuckerspiegel vorübergehend erhöht zu werden. Der Vorgang der Transfusion verursacht sicher in den meisten Fällen beim Empfänger eine Emotion. Wenn wir von der Emotionshyperglykämie in unseren Versuchen nichts wahrnehmen, sondern das Gegenteil, einen Blutzuckerabfall finden, so spricht dies auch für die Auffassung, daß tatsächlich insulinartig wirkende Substanz transfundiert wurde.

---

[1]) Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **21**, 280 u. 416. 1924.

In den Versuchen Nr. 4—6, in denen der Spender 12—14 Stunden vor dem Aderlaß eine reichlich stärkehaltige Nahrung zu sich nahm, tritt regelmäßig ein geringer Abfall des Blutzuckers auf. Der Abfall ist aber weniger rasch und weniger steil als in den Versuchen Nr. 1—3, und der tiefste Blutzuckerwert nach der Transfusion fällt in dem reaktionslos verlaufenen Versuch Nr. 4 kaum unter den niedrigsten, vor der Transfusion bestimmten Wert. Die Versuche Nr. 5 und 6 sind nur bis zum Auftreten der Allgemeinreaktion verwertbar; bis zum Auftreten der Allgemeinsymptome zeigt der Blutzucker Tendenz zum Sinken (vgl. Protokoll S. 595).

Aus diesen 3 Versuchen ist nicht mit Sicherheit zu schließen, ob tatsächlich ein Stoff mit insulinartiger Wirkung transfundiert wurde. In allen 3 Beispielen steigt der Blutzucker schon vor der Transfusion an. Während eine relative Hyperglykämie gegenüber dem ersten, morgens früh bestimmten Blutzuckerwert, bestand, wurde transfundiert. Das Verhalten des Blutzuckers scheint mir am wahrscheinlichsten durch folgenden Vorgang verursacht worden zu sein: Durch die Angst vor der Transfusion ist bei der Versuchsperson eine Emotionshyperglykämie aufgetreten, welche nach der Transfusion wieder abklingt. Ob am Abfall eine Wirkung des transfundierten Blutes mitspielt, ist nicht zu sagen.

[Warum in den Versuchen Nr. 5 und 6 trotz passender Agglutinationsgruppen fieberhafte Eiweißreaktionen auftraten, kann nicht erklärt werden.]

In den Versuchen Nr. 9 und 10 wurde „Hungerblut“ transfundiert; der Spender hungerte 19—24 Stunden vor Aderlaß. Ein Blutzuckerabfall, verursacht durch das transfundierte Blut, ist in diesen Versuchen nicht zu sehen. Beweisend dafür ist der reaktionslos verlaufene Versuch Nr. 10, in welchem der Blutzucker vor und nach der Transfusion gleichmäßig abfällt. Es ist dies der Blutzuckerabfall, wie er beim Diabetiker durch Karenz allein hervorgerufen wird und in Versuch Nr. 1 schon gezeigt wurde.

Wie „Hungerblut“ verhält sich Blut von einem Spender, der $2^1/_2$ Stunden vor dem Aderlaß eine stärkehaltige Nahrung zu sich nahm (vgl. Versuch Nr. 7). Dagegen kann, wenn der Spender 1 Stunde vor Aderlaß Glucose zu sich nimmt, wie in Versuch Nr. 8, durch Transfusion ein kurz dauernder und rasch auftretender Blutzuckerabfall wie in den Versuchen Nr. 1—3 erreicht werden. Die Erklärung für den positiven Transfusionseffekt im Versuch Nr. 8 liegt wohl in der raschen Resorptionsmöglichkeit von peroral zugeführter Glucose. Die rasch resorbierte Glucose führt rasch zu alimentärer Hyperglykämie und diese bedingt Mobilisation oder Produktion von Insulin, das dann zum Teil unverbraucht schon kurze Zeit nach Einnahme der Glucose mit dem Blut

übertragen werden kann. Anders als Glucose verhält sich ein stärkehaltiges Nahrungsmittel. Die Umwandlung in resorbierbare Monosaccharide beansprucht eine gewisse Zeit, die Resorption einer größeren Stärkemahlzeit beanprucht eine längere Zeit und das auf die Kohlenhydratzufuhr an die Gewebe abgegebene Insulin wird längere Zeit für den eigenen Bedarf zur Assimilation der zugeführten Stärkemahlzeit verbraucht, als wenn 100 g Glucose gegeben werden. Deshalb ist erst 4—7 Stunden nach Zufuhr der Stärkemahlzeit (Versuch Nr. 1—3) durch Transfusion auf einen Diabetiker ein Insulineffekt zu erzielen, nicht aber wenn das Blut schon $2^1/_2$ Stunden nach Stärkezufuhr entnommen wird (Versuch Nr. 7).

Ich schließe aus den Versuchsresultaten, *daß die Insulinproduktion oder Abgabe beim Stoffwechselgesunden eine durch den jeweiligen Bedarf bedingte variable Größe darstellt. Sie steigt bei Kohlenhydratzufuhr an und ist im Hungerzustand so gering, daß sie mit der hier verwendeten Versuchsanordnung nicht nachweisbar ist. Die Insulinproduktion ist, wie oft im biologischen Geschehen, eine überschießende, so daß unverbrauchtes Insulin 4—7 Stunden nach Zufuhr einer Stärkemahlzeit oder 1 Stunde nach peroraler Glucosezufuhr noch am Transfusionseffekt auf den Blutzucker eines Diabetikers nachweisbar ist. Der Transfusionseffekt besteht in einer Herabsetzung des Blutzuckers oder in einer Hemmung der alimentären Glykosurie.*

Aus früher schon mehrfach zitierten Versuchen wurde geschlossen, daß 10—15 Stunden nach einer reichlichen Kohlenhydrat- (Stärke-) Mahlzeit weitere Kohlenhydratassimilation am schnellsten vonstatten gehe und der Kohlenhydratstoffwechsel am besten gebahnt sei. Nach den vorliegenden Versuchen verschiebt sich die Zeit des Optimums der Kohlenhydratassimilation bereits vor die 10. Stunde nach einer stärkehaltigen Mahlzeit, oder in die 2. Stunde nach Einnahme von Glucose. Wir müssen ein Optimum der Kohlenhydratassimilationbereitschaft ja dann annehmen, wenn noch unverbrauchtes Insulin im Blut kreist; das ist nach unseren jetzigen Versuchen in der 4. bis 7. Stunde nach Zufuhr einer reichlichen Stärkemahlzeit der Fall. Dieses Optimum wird nach den vorausgehenden Überlegungen um so früher auftreten, ja rascher die Resorption der sensibilisierenden Kohlenhydrate vor sich geht und beendet ist.

Das wichtige an den Versuchen scheint mir aber vor allem die Bestätigung der früheren Folgerungen zu sein, nämlich, *daß die Kohlenhydrate selbst die Bildung ihrer für die Assimilation und den intermediären Stoffwechsel nötigen Stoffe, speziell des Insulins, anregen.* Nach dem Angebot an Substrat wird die Größe der Insulinabgabe reguliert; im Hunger selbst ist deshalb keine oder nur eine geringe Insulinämie nachweisbar. Das Signal für die Insulinabgabe wird die alimentäre

Blutzuckererhöhung sein, und mit Hilfe variabler Insulinabgabe oder Produktion kommt schließlich dem Blutzuckerspiegel die regulatorische Funktion zu, welche *Pollak*[1]) überzeugend dargelegt hat.

Eine Reihe von experimentellen Ergebnissen, besonders aus der Insulinforschung, vermögen den hier erbrachten Nachweis, daß physiologischerweise die Kohlenhydratzufuhr die Insulinabgabe an die Gewebe in einer den Bedarf überschießenden Menge auslöst, zu stützen:

Besonders naheliegend ist es, die regelmäßig auf eine alimentäre Hyperglykämie folgende Hypoglykämie aus einem solchen Vorgang heraus zu erklären.

*Macleod*[2]) fand eine maximale Insulinwirkung auf den Blutzucker, wenn Insulin $1^1/_4$—$1^1/_2$ Stunden nach einer intravenösen Glucoseinjektion intravenös gegeben wurde. Dieser Befund stimmt überein mit den vorliegenden Versuchsergebnissen und ist so zu erklären: Durch die vorausgehende Glucoseinjektion wird die *endogene* Insulinproduktion oder Abgabe angeregt. $1^1/_4$—$1^1/_2$ Stunden später ist die zugeführte Glucose bereits assimiliert und noch ein Überschuß an Insulin im Blut vorhanden, wenn in diesem Zeitpunkt jetzt noch *exogenes* Insulin gegeben wird, so summieren sich die Effekte des endogenen und exogenen Insulin und bringen einen größeren Insulineffekt auf den Blutzucker zustande, als wenn nur exogenes Insulin allein zugeführt wird. Auf dem gleichen Mechanismus beruhen auch die Ergebnisse von *Abderhalden* und *Wertheimer*[3]), welche nachwiesen, daß Ratten, welche mit Eiweiß und Fett ernährt wurden, auf eine bestimmte Dosis Insulin keine hypoglykämischen Symptome zeigten; bei der gleichen Insulindosis dagegen hypoglykämische Erscheinungen aufwiesen, wenn sie vorwiegend mit Kohlenhydraten gefüttert wurden. Durch die Kohlenhydratfütterung war offenbar auch in den Versuchen von *Abderhalden* und *Wertheimer* die endogene Insulinabgabe angeregt worden, und nach der exogenen Insulinzufuhr machten endogenes und exogenes Insulin zusammen die krampferzeugende Dosis aus.

*Koref* und *Rigler*[4]) fanden am Kaninchen, daß bei gleichzeitiger intravenöser Injektion von Insulin und Zucker der Blutzucker nach kurzem Anstieg tiefer sinkt, als mit der gleichen Insulindosis allein. Auch dieses Versuchsergebnis ist dem gleichzeitigen Effekt von endogenem und exogenem Insulin zuzuschreiben.

Schließlich können auch die Versuche von *Kageura*[5]) hier angeführt werden. Er fand, wenn er Hunde reichlich mit Kohlenhydraten fütterte,

---

[1]) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 337. 1923.
[2]) Physiological Reviews **4**, 21. 1924.
[3]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **203**, 439. 1924.
[4]) Klin. Wochenschr. **3**, 1538. 1924.
[5]) Journ. of biochem. **3**, 205. 1924.

und dann die Lebern mit glucosehaltigem Blut durchströmte, eine reichliche Glykogenzunahme von 97—192%. Verabreichte er den Hunden aber vorher Futter, das ausschließlich aus Eiweiß und Fett bestand, so betrug nach Durchströmung der Lebern die Glykogenanreicherung nur 17—67%. Ganz allgemein scheint auch in diesen Versuchen eine mangelnde Beanspruchung einer Funktion des Kohlenhydratstoffwechsels diese Funktion insuffizient zu machen, während durch vorausgehende Belastung dieser Funktion eine „Bahnung" derselben eintritt. Wenn wir dem Insulin einen fördernden Einfluß auf die Glykogenbildung zuerkennen, so sind auch diese Versuchsergebnisse durch den verschiedenen Insulinbestand des Organs infolge anderer Ernährungsweise zu erklären.

Daß der Insulinspiegel im Blut im Hunger tief liegt, wie ich aus den vorliegenden Versuchen geschlossen habe, geht auch aus der Wirkung auf die Karenzketosis hervor. *Herzberg*[1]) konnte durch Insulin die Hungerketonurie prompt zum Verschwinden bringen. Diese Insulinwirkung ist aber wohl nur möglich, wenn dem hungernden Organismus das nötige endogene Insulin fehlt und durch exogenes substituiert werden kann.

## *Zusammenfassung.*

Frühere Versuche ergaben, daß beim Gesunden das Assimilationsvermögen für Kohlenhydrate 10—15 Stunden nach einer Kohlenhydratmahlzeit ein Optimum erreicht. Der Vorgang wurde aus einer Reizwirkung der ersten Kohlenhydratgabe auf die Produktion der „Kohlenhydratstoffwechsel-Fermente" — jetzt Insulin — heraus erklärt. In Fortsetzung dieser Versuche sollte durch Transfusion von Blut Gesunder aus verschiedenen Ernährungsphasen die variable Insulinabgabe oder Produktion direkt am Insulineffekt auf den Blutzucker von Diabetikern bewiesen werden.

*Aus den 11 Transfusionsversuchen ergab sich folgendes:*

*1. Eine deutliche Insulinwirkung wird dann erreicht, wenn der Spender 4—7 Stunden vor dem Aderlaß eine reichliche stärkehaltige Nahrung zu sich nimmt.*

*2. Eine Insulinwirkung ist ferner nachweisbar, wenn der Blutspender 1 Stunde vor dem Aderlaß Glucose peroral erhält.*

*3. Keine sichere Insulinwirkung ist zu sehen, wenn der Spender $2^1/_2$ Stunden oder 12—14 Stunden vor dem Aderlaß die stärkehaltige Nahrung zu sich nimmt.*

*4. Keine Insulinwirkung ist nachweisbar, wenn der Spender vor dem Aderlaß 19 oder 24 Stunden lang hungerte.*

---

[1]) Klin. Wochenschr. **3**, 816 u. 1316. 1924.

*5. Durch Vergleich der Blutzuckerkurven, die erhalten wurden, wenn der Spender 4—7 Stunden vor Aderlaß die Stärkemahlzeit zu sich nahm, mit Kurven nach intravenöser Insulinapplikation, wird sehr wahrscheinlich gemacht, daß der Transfusionseffekt auf Insulin zurückzuführen ist.*

*Aus den Versuchsergebnissen wurde geschlossen:*

Das Optimum der Assimilationsbereitschaft für Kohlenhydrate beim Gesunden wird früher als 12 Stunden und später als $2^1/_2$ Stunden nach Einnahme einer reichlich stärkehaltigen Mahlzeit erreicht; nach Zufuhr der schnell resorbierbaren Glucose tritt es rascher auf.

Die Insulinabgabe ins Blut ist keine kontinuierlich gleichmäßige, sondern steigt auf Kohlenhydratzufuhr und sinkt im Hunger.

Die vermehrte Insulinabgabe ins Blut (und die Gewebe) überdauert den Bedarf, deshalb kommt es zu einer Insulinämie bestimmte Zeit nach Kohlenhydrateinnahme. Auf diesen Zeitabschnitt fällt das Optimum der Kohlenhydratassimilationsbereitschaft, und Blut aus dieser Ernährungsphase transfundiert zeigt deutlichen Insulineffekt.

(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde in Berlin.
Direktor: Geheimrat Professor Dr. *H. Strauss.*)

# Über die milchsäurebildende Fähigkeit des menschlichen Blutes gegenüber Monosacchariden.

Von
Dr. **Artur Abraham,** Assistenzarzt.

Mit 1 Textabbildung.

*(Eingegangen am 31. Juli 1926.)*

Bei Belastungsversuchen am *Menschen* mit peroraler Verabreichung von Monosacchariden, wie sie in der Klinik zum Zwecke der Leberfunktionsprüfung ausgeführt werden, hat sich ergeben, daß verschiedene Zucker in ganz verschiedenem Maße assimiliert werden können. So fand u. a. *H. Strauß* schon vor einer langen Reihe von Jahren, daß die Assimilationsgrenze des Menschen für Glucose und Lävulose weit höher lag als diejenige für Galaktose. Es können vom gesunden Menschen 100 g Glucose oder Lävulose, ohne daß eine Zuckerausscheidung im Urin eintritt, in seinen Stoffwechsel einbezogen werden, während die Toleranz der Galaktose nur 30—40 g dieses Zuckers beträgt.

Am isolierten *tierischen Gewebe* haben *F. Laquer*[1]) und *O. Meyerhof*[2]) den Abbau verschiedener dem Froschmuskelbrei zugesetzter Kohlenhydrate untersucht, indem sie die aus diesen Substanzen sich bildende Milchsäure bestimmten. Hierbei erwiesen sich neben Glykogen, Stärke und Hexosephosphorsäure noch, wenn auch nur in geringem Grade, Maltose, Glucose, Fructose, Mannose und Galaktose als Milchsäurebildner im Kaltblütermuskelbrei. Die Ergebnisse beider oben genannten Forscher stimmen im wesentlichen überein. Bemerkenswert scheint die Tatsache, daß Maltose in den Versuchen von *Laquer**) fast keine Milchsäure bildete und daß bei seinen Untersuchungen Lävulose wirksamer als Glucose war. Später haben dann *O. Warburg*[3]) und seine Mitarbeiter bei ihren Studien über die Glykolyse des Carcinomgewebes dartun können, daß das Krebsgewebe von den verschiedenen Kohlenhydraten in erster Linie Glucose, dann Mannose, schließlich noch Fructose und Galaktose glykolytisch zu spalten vermag.

---

*) Nach *Laquer* und *Meyer* bildet Galaktose im Muskelbrei Milchsäuremengen, die durchaus innerhalb der methodischen Fehlergrenzen liegen. (Zeitschr. f. physiol. Chem. **124**, 211, 1923.)

Schon früher haben *Embden* und seine Mitarbeiter *Kraske*[4]), *Kondo*[5]) und *v. Noorden jun.*[6]) in einer Reihe von Arbeiten den Beweis geführt, daß die Glykolyse im Blute nichts anderes ist, als der äquimolekulare Zerfall des Blutzuckers in Milchsäure und daß es die roten Blutkörperchen sind, an die diese Spaltung gebunden ist. Später hat dann *W. Griesbach* und *S. Oppenheimer*[7]) die Milchsäurebildung der roten Blutkörperchen des Hundes unter Zusatz von Kohlenhydraten und anderen Substanzen beobachtet. Es ergab sich eine hohe Spaltungsfähigkeit u. a. für Glucose und Galaktose, etwas weniger wirksam erwiesen sich Mannose und Lävulose. Nach *Levene* und *Meyer*[8]) sind auch die Leukocyten zur Milchsäurebildung und Spaltung von zugesetzten Kohlenhydraten fähig.

Es war nun von Interesse, auch die Einwirkung verschiedener Kohlenhydrate auf die milchsäurebildende Fähigkeit von *menschlichem* Gewebe zu untersuchen, da, soviel mir bekannt ist, solche Versuche noch nicht vorliegen. Es erscheint nämlich möglich, auf diese Weise einen Einblick in den physiologischen und pathologischen Kohlenhydrat-Stoffwechsel des Menschen zu erlangen; zumal die moderne Mikromethodik der Milchsäurebestimmung es gestattet, mit relativ geringen Mengen Versuchsmaterials auszukommen.

Ich habe diese Frage am defibrinierten Blute des Menschen einer experimentellen Prüfung unterworfen und möchte in dieser Mitteilung über die unter Zusatz der Monosaccharide Glucose, Mannose, Lävulose und Galaktose erhaltenen Ergebnisse berichten.

### *Methodik.*

Zur Verwendung gelangte das Blut von Patienten unserer Abteilung. Da *Fries*[9]) schon früher festgestellt hatte, daß der Milchsäuregehalt des menschlichen Blutes selbst bei fieberhaften Erkrankungen nur unwesentlich schwankt, entstanden bei uns nur geringe Bedenken, dasselbe zu bearbeiten. Doch mußten Leberkranke, wie auch aus den kürzlich veröffentlichten Untersuchungen von *Schumacher*[10]) hervorgeht, ausgeschlossen werden. Im einzelnen verfuhren wir folgendermaßen:

Dem nüchternen Patienten wurden mit einer 20 cm Rekordspritze unter streng aseptischen Kautelen das Blut aus der gestauten Armvene entnommen. Die Spritze wurde dann mehrmalig in einen sterilen 250 ccm Erlenmeyerkolben, dessen Boden mit Glasperlien bedeckt war, entleert. Auf diese Weise wurden 70—80 ccm Blut entnommen und sofort durch Schütteln des Kolbens defibriniert. Nach der Defibrinierung wurde das Blut durch sterilen Mull koliert.

Nun wurden je 10 ccm dieses Blutes in vier 150 ccm Erlenmeyerkolben, in denen sich eine Suspensionsflüssigkeit befand, pipettiert. Diese Versuchslösung bestand in dem ersten Kolben aus 10 ccm einer $^{m}/_{15}$ Natriumphosphatlösung von einer Wasserstoffionenkonzentration $p_H = 8$. In den anderen 3 Kölbchen war dieser Phosphatlösung noch die zu untersuchende Hexose in einer Konzentration von 0,1 oder 0,2% zugesetzt.

Von der Blutentnahme bis zur Einfüllung in die Erlenmeyerkolben vergingen in der Regel 5 Minuten. Die Gefäße wurden dann in einem Thermostaten, der eine Temperatur von 37° hatte, gestellt, und dort 4—6 Stunden gelassen.

Durch gleichzeitige bakteriologische Untersuchung (Kultur) überzeugten wir uns, daß keine bakteriellen Verunreinigungen in Frage kamen.

Danach wurde durch Enteiweißung nach *Schenck* mit 20 ccm 4 proz. Salzsäure und 30 ccm 5 proz. Sublimatlösung der Versuch unterbrochen. Die weitere Bearbeitung zur Bestimmung der Milchsäure geschah nach den Angaben von *Hirsch-Kauffmann*[11]) und G. *Embden*[12]). Am Morgen des nächsten Tages wurde vom entstandenen Eiweißniederschlag filtriert, das erhaltene Filtrat durch Schwefelwasserstoff entquecksilbert und darauf durch Durchleiten eines Luftstromes wieder vom Schwefelwasserstoff befreit. Durch nochmaliges Filtrieren wurde schließlich der Quecksilbersulfidniederschlag beseitigt. 30 ccm des so erhaltenen Filtrates wurden in einem Meßkolben von 50 ccm überführt, mit 4 ccm 10 proz. Kupfersulfatlösung versetzt, mit Natronlauge neutralisiert und weitere 10 ccm einer 10 proz. Calciumoxydaufschwemmung hinzugefügt. Dann wurde bis zur Marke aufgefüllt, verschlossen und während eines halbstündigen Stehens mehrfach umgeschüttelt. Nach dieser Zeit wurde filtriert. 30 ccm diese Filtrates wurden nach Neutralisation mit 25% Schwefelsäure in ein Kjeldahlkölbchen von 100 ccm gebracht, mit 0,3 ccm einer 25 proz. Schwefelsäure versetzt und einer Destillation mit gleichzeitiger Oxydation durch $^{n}/_{500}$ Kaliumpermanganatlösung, die durch einen Tropftrichter zufloß, unterworfen. Der entstandene Acetaldehyd wurde in einer Vorlage von 20 ccm einer ca. $^{n}/_{50}$ Kaliummetabisulfit-Lösung, deren Titer gegenüber einer $^{n}/_{50}$ Jodlösung festgestellt wurde, aufgefangen. Durch Titration mit $^{n}/_{50}$ Jodlösung wurde die Menge des gebundenen Acetaldehydes bestimmt und in Milchsäurewerte umgerechnet. Wir stellten für unser Vorgehen eine Fehlergrenze von 5% fest.

Der Blutzucker wurde in 2 ccm Schenck-Filtrat nach Neutralisierung mit Natronlauge nach der Methode von *Hagedorn* und *Jensen*[13]) bestimmt.

## *Milchsäuremenge zu Beginn der Versuche; Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Milchsäurebildung im Blute.*

Da aus äußeren Gründen in den späteren Versuchen eine Bestimmung der zu Beginn des Versuches vorhandenen Milchsäuremengen im Blute nicht möglich war, stellten wir dieselbe in einer Reihe von orientierenden Vorversuchen fest. 10 ccm des defibrinierten Blutes wurden zu diesem Zweck sofort mit 20 ccm 4% Salzsäure versetzt, darauf noch 30 ccm 5% Sublimatlösung und 10 ccm eines Phosphatgemisches hinzugefügt. Die weitere Verarbeitung nach der Fällung war die obengeschilderte. Wir lassen nun in Tab. 1 die erhaltenen Werte folgen.

Tabelle 1. *Milchsäuremenge zu Beginn der Versuche.*

| Nr. | Patient | Diagnose | Sofort vorhandene Milchsäure in mg-% |
|---|---|---|---|
| 1 | M. M. | Neuralgie | 9 |
| 2 | K. K. | Myodegen. cordis | 15 |
| 3 | P. W. | Myodegen. cordis | 15 |
| 4 | O. W. | Hypertonie | 14 |
| 5 | K. H. | Myodegen. cordis | 10 |
| 6 | K. St. | Apoplekt. Ins. | 9 |

Die Milchsäurewerte im gestauten, venösen Blute nach der Defibrinierung bewegen sich also zwischen 9 und 15 mg-%.

Diese Zahlen liegen nur wenig höher, als die, die *Schumacher* bei ihren Normalfällen aus dem Blute der ungestauten Vene erhalten hat;

diese betragen im Mittel 11 mg-%, während sich in unserenV ersuchen 12 mg-% als mittlerer Wert errechnet.

In einigen weiteren Vorversuchen überzeugten wir uns davon, daß das Optimum der Milchsäurebildung des defibrinierten Blutes in einem Phosphatgemisch bei einer Versuchsdauer von 4 Stunden bei einer Wasserstoffionenkonzentration $p_H = 8$ liegt. In Tab. 2 sind diese Ergebnisse zusammengestellt:

Tabelle 2.

*Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Milchsäurebildung im Blute.*

| Nr. | Patient | Diagnose | Sofort vorhandene Milchsäure in mg-% | Milchsäuremenge in 100 ccm Blut in mg-% nach 4 Std. langem Stehen bei 37° unter Zusatz von | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Phosphat $p_H = 5{,}4$ | Phosphat $p_H = 6$ | Phosphat $p_H = 7$ | Phosphat $p_H = 8$ |
| 1 | M. M. | Neuralgie | 9 | — | 32 | 32 | 54 |
| 2 | R. L. | Arthritis | — | — | — | 50 | 85 |
| 3 | K. K. | Myod. cord. | 15 | — | 23 | 23 | 52 |
| 4 | G. K. | Ischias | — | 31 | 36 | 48 | 66 |

Die Versuche Nr. 1 und 3 der Tabelle II sind mit solchen aus Tabelle I Nr. 1, 2 identisch.

### *Die Einwirkung von Glucose, Mannose, Lävulose und Galaktose auf die Milchsäurebildung des defibrinierten menschlichen Blutes.*

In Tab. 3 sind nun die Versuchsresultate zusammengestellt, die unter Zusatz von je 0,2% Glucose, Mannose und Lävulose zu dem defibrinierten Blute unter gleichzeitiger Phosphatpufferung ($p_H = 8$) erreicht wurden. Der Aufenthalt in Thermostaten betrug 6 Stunden, die Temperatur 37°. Die verwandten Präparate stammten von der Firma Merck. Die Lösungen wurden für jeden Versuch kurz vorher frisch bereitet.

Kolonne 6 enthält die Milchsäuremengen, die bei 6 Stunden langem Stehen im Thermostaten bei 37° unter alleinigem Zusatz einer $^m/_{15}$ Phosphatlösung $p_H = 8$ auftraten. Diese Werte bewegen sich zwischen 70 und 102 mg-% Milchsäure. Da, wie wir gesehen haben, die zu Beginn der Versuche vorhandene Milchsäure im Mittel 12 mg-% beträgt, berechnet sich daraus die neu gebildete Milchesäuremenge auf 58 bis 90 mg-%. Unter „korrigiert“ verstehen wir von jetzt ab deshalb die nach Abzug des zu Beginn des Versuches im Mittel vorhanderne Milchsäuremenge von 12 mg-%.

In den Versuchen 8—10 ist neben dem Blutzuckerwert zu Beginn des Versuches derjenige nach 6stündigem Aufenthalt im Thermostaten bei 37° angegeben (Kolonne 4 und 5). Danach sind in Versuch 8 98 mg-% Traubenzucker, in Versuch 9 81 mg-% und in Versuch 10 87 mg-% Glucose verschwunden. Die entsprechend neu gebildete Milchsäure-

Tabelle 3. *Einwirkung von Glucose, Mannose und Lävulose in 0,2 % unter Phosphatpufferung $p_H = 8$. Versuchsdauer 6 Stunden, Temperatur 37°.*

| Nr. | Patient | Diagnose | Blutzucker in mg-% | Blutzucker in mg-% nach 6 St. langem Stehen bei 37° bei Zusatz von Phosphat $p_H = 8$ | Milchsäuremenge in 100 ccm Blut in mg nach 6 St. langem Stehen bei 37° unter Zusatz von | | | | Die Mehrbildung von Milchsäure in mg % betr. also gegenüber d. reinen Phosphatversuch bei | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Phosphat $p_H = 8$ | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Glucose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Mannose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Lävulose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Glucose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Mannose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Lävulose |
| 1 | I. R. | Rekonval. | — | — | 70 | 74 | 74 | 77 | 4 | 4 | — |
| 2 | H.Sch. | Coronaskl. | — | — | 70 | 112 | 87 | 95 | 42 | 17 | 25 |
| 3 | C. M, | Apoplexie | — | — | 70 | 84 | 112 | 105 | 14 | 42 | 35 |
| 4 | A. K. | Arterioskl. | 104 | — | 84 | 122 | 122 | 122 | 38 | 38 | 38 |
| 5 | M. P. | Myod. cor. | 95 | — | 102 | 168 | 156 | 151 | 66 | 54 | 49 |
| 6 | J. S. | Arterioskl. | 115 | — | 93 | 184 | 178 | 149 | 91 | 85 | 56 |
| 7 | C. O. | Myod. cor. | 97 | — | 74 | 175 | 144 | 144 | 101 | 70 | 70 |
| 8 | A. U. | Ulc. duod. | 112 | 14 | 77 | 133 | 126 | 115 | 56 | 49 | 38 |
| 9 | M. B. | Chr. arthr. | 100 | 19 | 77 | 108 | 98 | 108 | 31 | 21 | 31 |
| 10 | K. C. | Arterisokl. | 163 | 14 | 79 | 100 | 121 | 105 | 21 | 42 | 26 |

menge beträgt korrigiert 62 und 67 mg-%. Es verschwindet also in unserer Versuchsanordnung, bei der auf die Atmung*) keinerlei Rücksicht genommen wurde, mehr Traubenzucker, als Milchsäure dafür wieder auftritt.

In Kolonne 7—9 sind die unter Zusatz von 0,2% Glucose, Mannose und Lävulose gebildeten Milchsäuremengen aufgeführt.

Die Werte für Glucose schwanken zwischen 84 und 184 mg-% Milchsäure. Korrigiert zwischen 72 und 172 mg-%. Dem entspricht (Kolonne 10) eine Mehrbildung von Milchsäure im Betrage von 14 bis 100 mg für 100 ccm Blut. Nur in Versuch 1 war aus ungeklärten Gründen aus keinem der zugesetzten Monosaccharide eine Mehrbildung von Milchsäure eingetreten, die außerhalb der Fehlergrenze gelegen hätte.

Die unter Hinzufügung von 0,2% Mannose (Kolonne 7) erhaltenen Milchsäuremengen betragen 84—168 mg-%, korrigiert 72—156 mg-%. Die Milchsäuremehrbildung (Kolonne 11) ist also mit 17—84 mg-% Milchsäure einzusetzen. Die Mannose steht demnach in ihrer Fähigkeit, Milchsäure im defibrinierten Blute zu bilden, nur wenig hinter der Glucose zurück.

Mit Lävulose (Kolonne 9) wurde eine Milchsäurebildung von 83 bis 139 mg-%, korrigiert 71—127 mg-%, erreicht. Das Mehr an Milchsäure beträgt bei ihr (Kolonne 12) insgesamt 25—70 mg-%.

---

*) Die Atmung der kernlosen roten Blutkörperchen ist, wie auch aus neueren Versuchen *Negeleins*[14]) hervorgeht, gering.

In der Mehrzahl der in Tab. 3 registrierten Versuche war die milchsäurebildende Fähigkeit der Glucose am stärksten. Doch war in Versuch 4 die Wirksamkeit der 3 Monosaccharide gleich und in 2 Versuchen (3 und 10) übertrafen sogar Mannose und Lävulose den Traubenzucker in seiner Wirksamkeit.

In Tab. 4 lassen wir nun Versuche folgen, die zeitlich den eben besprochenen vorausgingen. Untersucht wurde dabei die milchsäurebildende Fähigkeit von Glucose, Lävulose und Galaktose. Die Versuchsanordnung war zum Teil ganz dieselbe, wie bei den vorhergehenden Versuchen. Der Aufenthalt im Thermostaten bei 37° betrug jedoch nur 4 Stunden und die genannten Hexosen wurden in 0,1 proz. Lösung dem defibrinierten Blute hinzugefügt. Über die damit erzielten Ergebnisse gibt Tab. 4 hinreichend Auskunft.

Tabelle 4. *Einwirkung von Glucose, Lävulose und Galaktose in 0,1 proz. Lösung unter Phosphatpufferung $p_H = 8$. Versuchsdauer 4 Stunden, Temperatur 37°.*

| Nr. | Patient | Diagnose | Milchsäuremenge in 100 ccm Blut in mg nach 4 Std. langem Stehen bei 87° unter Zusatz von | | | | Die Mehrbildung von Milchsäure in mg-% betr. also gegenüber d. reinen Phosphatversuch bei | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Phosphat $p_H = 8$ | Phosphat $p_H = 8$ + 0,1 Glucose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,1 Lävulö. | Phosphat $p_H - 8$ + 0,1 Galaktö. | Phosphat $p_H = 8$ + 0,1 Glucose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,1 Lävul. | Phosphat $p_H = 8$ + 0,1 Galaktose |
| 11 | J. M. | Neuritis | 73 | 133 | 80 | 87 | 60 | 7 | 14 |
| 12 | H. Sch. | Coronarskleros. | 91 | 126 | 101 | 91 | 35 | 10 | — |
| 13 | M. I. | Asthm. bronch. | 87 | 87 | 98 | 87 | — | 11 | — |
| 14 | N. N. | — | 63 | 119 | 91 | 66 | 56 | 28 | — |
| 15 | E. R. | Rekonvaleszent | 91 | 98 | 115 | 91 | 7 | 24 | — |

Es ist offenbar, daß die Milchsäurebildung unter reinem Phosphatzusatz $p_H = 8$ (Tab. 4, Kolonne 4) nach 4 Stunden fast ebenso groß ist, wie nach 6 Stunden Aufenthalt im Brutschrank. Sie hatte den Wert von 63—91 mg-%, korrigiert 51—79 mg-% Milchsäure gegenüber 70—102 mg-%, korrigiert 58—90 mg-% Milchsäure.

Dagegen ist die Milchsäurebildung und Mehrbildung bei Zusatz von nur 0,1% phosphathaltige Glucoselösung bei 4stündiger Expositionsdauer viel geringer, als in 0,2 proz. Lösung und 6stündiger Bebrütung (Tab. 4, Kolonne 5 und 8). 89—133 mg-%, korrigiert 86—121 mg-% Milchsäure gegenüber 84 und 184 mg-%, korrigiert 72—172 mg-% Milchsäure. Auch die Mehrbildung von Milchsäure ist dabei naturgemäß viel geringer. Sie beträgt 7—60 mg-% gegenüber 14—100 mg-% Milchsäure. In 1 Versuche trat aus unbekannter Ursache überhaupt keine Milchsäurebildung aus hinzugefügter Glucose auf (Versuch 13).

Auch für Lävulose sind die erhaltenen Werte, sowohl was absolute Milchsäuremenge, als auch Mehrbildung anbetrifft, viel geringer, als in den Versuchen der Tab. 3.

Galaktose (Kolonne 7 und 10) erwies sich in 4 von den 4 Versuchen der Tab. 4 als überhaupt nicht fähig, Milchsäure zu bilden. Nur in 1 Versuche 11 betrug sie 14 mg mehr als bei reinem Phosphatzusatz.

Wir haben deshalb diese Versuche später mit stärkerer Zuckerkonzentration (0,2%) und 6stündigem Aufenthalt im Brutschrank wiederholt. Darüber unterrichtet Tab. 5.

Tabelle 5. *Einwirkung von Glucose, Lävulose und Galaktose in 0,2 proz. Lösung unter Phosphatpufferung $p_H = 8$, Versuchsdauer 6 Stunden, Temperatur 37°.*

| Nr. | Patient | Diagnose | Blutzucker in mg % | Die Milchsäuremenge in 100 ccm Blut in mg n. 6 Std. langem Stehen bei 37° unter Zusatz von | | | | Die Mehrbildung von Milchsäure in mg-% betr. also gegenüber d. reinen Phosphatversuch bei | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Phosphat $p_H = 8$ | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Glucose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Lävul. | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Galaktose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Glucose | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Lävul. | Phosphat $p_H = 8$ + 0,2 Galakt. |
| 16 | A. M. | Mitralstenose | — | 79 | 129 | 94 | 94 | 50 | 15 | 15 |
| 17 | W. J. | Ischias | 98 | 105 | 172 | 140 | 115 | 67 | 35 | 10 |
| 18 | K. W. | Apoplexie | 111 | 109 | 186 | 179 | 123 | 77 | 70 | 12 |

Die Milchsäuremengen in Tab. 5 für reine Phosphatlösung $p_H = 8$, 0,2% Glucose + Phosphat $p_H = 8$; 0,2% Lävulose + Phosphat $p_H = 8$, bewegen sich in der in Tab. 3 verzeichneten Größenordnung. In Kolonne 8 und 11 der Tab. 5 sind die mit 0,2% Galaktose + Phosphat $p_H = 8$ erhaltenen Milchsäurewerte und die Mehrbildung an Milchsäure angegeben. Es ist augenscheinlich, daß die mit Galaktose erhaltenen Werte weit hinter denen mit Glucose und auch Lävulose erreichten zurückstehen. Die Mehrbildung für Galaktose ist gering, nämlich 10—15 mg-% Milchsäure gegenüber 50—77 mg-% für Traubenzucker und 15—70 mg-% Milchsäure für Lävulose.

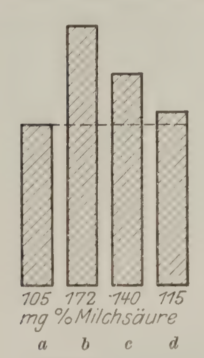
Versuch 17 der Tab. 5 ist in nebenstehender Abbildung graphisch dargestellt.

## *Ergebnisse.*

Aus den vorliegenden Versuchsergebnissen geht hervor, daß auch das defibrinierte Blut des *Menschen* sehr wohl aus zugesetzten Monosacchariden Milchsäure zu bilden vermag. Dabei zerfällt 1 Molekül Hexose anoxydativ in 2 Moleküle Milchsäure, eine, wenn auch geringgradige exotherme Reaktion, die ohne Beteiligung von Sauerstoff vor sich geht. Es ist oben schon darauf hingewiesen worden, daß die roten kernlosen Blutzellen eine schwache Atmung haben, die wir bei unserer Versuchs-

anordnung vernachlässigen konnten. Es ist nun auch für das Blut anzunehmen, daß die Mehrbildung von Milchsäure erst nach Aufbrauch des eigenen Blutzuckers einsetzt. Für die Skelettmuskulatur des Frosches hat in der Tat *Meyerhof* nachgewiesen, daß eine Milchsäurebildung aus zugesetzten Kohlenhydraten erst dann eintreten kann, wenn die eigenen Kohlenhydrate der Muskelzellen dissimilatorisch umgesetzt worden sind.

Wir fanden fernerhin, daß die Blutkörperchen sich den verschiedenen Kohlenhydraten gegenüber ganz verschieden verhalten. So war für die 3 epimeren Hexosen-Glucose, Mannose, Lävulose, die milchsäurebildende Fähigkeit eine ziemlich beträchtliche, während sie für Galaktose nur eine ganz geringe war. Aber auch innerhalb der 3 erstgenannten Zucker zeigt sich noch ein deutlicher Unterschied in ihrer glykolytischen Fähigkeit. So betrug die Mehrbildung von Milchsäure während einer Versuchsdauer von 6 Stunden bei 37° unter Phosphatpufferung $p_H = 8$ für 0,2% Glucose im Mittel 46 mg-%, für 0,2% Mannose 42 mg-% und für 0,2% Lävulose 30 mg-% Milchsäure. Daraus ergibt sich eine Bevorzugung von Glucose gegenüber Lävulose, während Mannose im Mittel fast ebensoviel Milchsäure mehrbildet als Traubenzucker. Diese 3 Monosen zeichnen sich durch einige gemeinsame Eigenschaften aus. So bilden sie z. B. dieselbe Enolform (*A. Wohl* und *C. Neuberg*) und einen gemeinsamen Hexosephosphorsäureester. Dieser erwies sich als eine Fructosediphorsäure[15]). Außerdem kann man für die stabile Form dieser 3 Monosacchariden einen Butylenoxydring nach der *Tollens*schen Formel annehmen.




*a*) Phosphat $p_H = 8$.
*b*) Phosphat $p_H = 8 + 0{,}2$ Glucose.
*c*) Phosphat $p_H = 8 + 0{,}2$ Lävulose.
*d*) Phosphat $p_H = 8 + 0{,}2$ Galaktose.

Abb. 1. Milchsäurebildung des defibrinierten Blutes bei Zusatz von Glucose, Lävulose und Galaktose. Die Säulen über der gestrichelten Linie geben die Mehrbildung von Milchsäure gegenüber dem reinen Phosphatversuch wieder.

Galaktose erwies sich, wie schon erwähnt, in weit geringerem Grade als Milchsäurebildner. Die Mehrbildung von Milchsäure betrug für sie bei 6stündiger Aufbewahrung in Thermostaten bei 37° unter Phosphatpufferung $p_H = 8$ im Mittel 12 mg-% Milchsäure, wenn sie in 0,2 proz. Lösung dem Blute hinzugefügt wurde. Die Galaktose unterscheidet sich von der Glucose, Mannose und Lävulose dadurch, daß sie keinen Butylen —, sondern nach *Pryde*[16]) in ihrer darstellbaren Form einen Amylenoxydring in ihrer Formel enthalten soll. Ferner bildet sie eine andere Enolform und ihr Phosphorsäureester ist eine Galaktosephosphorsäure.

Es ist nun von besonderem Interesse, daß auch bei den oben erwähnten Belastungsversuchen am ganzen Organismus des Menschen,

wie sie von *H. Strauß*[17]) systematisch durchgeführt wurden, festgestellt werden konnte, daß die Toleranzgrenze für Traubenzucker und Lävulose, gemessen an dem Auftreten einer Glykosurie nach peroraler Verabreichung des betreffenden Zuckers, eine viel höhere war, als die für Galaktose.

Auch die Hefezelle bevorzugt in der Regel die 3 Hexosen-Glucose, Mannose, Lävulose, während sie die Galaktose bei der alkoholischen Gärung mit viel geringerer Intensität angreift. Doch kann durch Gewöhnung eine stärker galaktosevergärende Hefe gezüchtet werden [*H. v. Euler*[18]), *Willstätter*[19])]. Ferner ist die Hefe imstande, den Phosphorsäureester der Galaktose besser als den freien Zucker selbst anzugreifen[20]).

Eine gewisse Bestätigung unserer Versuche erblicken wir in der Arbeit von *Noble* und *Macleod*[21]). Diese fanden nämlich, daß die hypoglykämischen Vergiftungserscheinungen (Krämpfe) nach Insulin beim Kaninchen am besten durch Glucose und Mannose beseitigt werden konnten. Fructose und Galaktose standen dagegen in ihrer Wirksamkeit zurück.

Wir möchten auch darauf hinweisen, daß Glucose und Mannose bei pankreasdiabetischen Fröschen nach *G. Ahlgren*[22]) in der Lage sind, die Gewebsatmung unter Insulin — gemessen an der Entfärbungsdauer einer Methylenblaulösung — zu steigern und daß hierbei wiederum Fructose und Galaktose sich als ungeeignet erwiesen.

Wir halten es nun für wahrscheinlich, daß die Spaltung der Monosaccharide im Blute des Menschen in Milchsäure aus Traubenzucker erfolgt und daß die anderen Hexosen nur insoweit umgesetzt werden können, als die Möglichkeit besteht, sie in Traubenzucker umzuwandeln. Rein chemisch ist der Übergang von Glucose, Mannose und Lävulose ineinander seit langem bekannt und wird mit der Bildung der gemeinsamen Enolform erklärt. So besteht z. B. bei alkalischer Reaktion in jeder wäßrigen Lösung eines einzelnen dieser Zucker bald ein Gleichgewicht zwischen den 3 erwähnten Monosen. Nun haben weiterhin *C. Neuberg* und *Mayer*[23]) am Kaninchen den Übergang von Mannose in Glucose zeigen können und *S. Isaak*[24]) beobachtete bei Durchströmungsversuchen der Hundeleber die Umwandlung des Fruchtzuckers in Traubenzucker.

Auch für die Galaktose ist man versucht, anzunehmen, daß ihr wenn auch unbedeutender Zerfall in Milchsäure nur eintreten kann, wenn dieses Monosaccharid zuvor in Glucose umgewandelt worden ist, um so mehr, als nach *Röhmann*[25]) in der laktierenden Brustdrüse bei der Bildung des Milchzuckers der umgekehrte Vorgang sich vollzieht, nämlich die Umwandlung von Glucose in Galaktose. Wie weit bei letzteren Vorgängen hormonale Einflüsse eine Rolle spielen, ist nicht

bekannt. Doch wäre es auch denkbar, daß die Blutkörperchen des Menschen die Galaktose erst nach ihrer vorherigen Umwandlung in ihren Phosphorsäureester in Milchsäure zerlegen können, da ja auch *H. Lavaczek*[26]) annimmt, daß im Kohlenhydratstoffwechsel des Blutes die Hexosephosphorsäure eine Rolle spielt und unsere Versuche in einer Phosphatlösung vorgenommen worden sind.

Wenn wir auch aus unseren Versuchen schließen, daß die Milchsäurebildung im defibrinierten Blute aus dem Traubenzucker des Blutes erfolgt, so möchten wir doch noch unerörtert lassen, welche Form des Traubenzuckers an diesem Vorgang beteiligt ist. Die Frage, ob es sich dabei um eine $\alpha$-Glucose mit einem 1,4 Oxydring [*Laquer*[27])] oder um eine „$\gamma$"-Glucose mit einem 1,6 Oxydring [*H. Pringsheim*[28])] handelt und ob der Veresterung der Reaktionsform mit Phosphorsäure im Kohlenhydratstoffwechsel des Blutes eine Bedeutung zukommt, soll der Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

## *Zusammenfassung.*

1. Die Milchsäuremenge im venösen Stauungsblute des Menschen beträgt nach der Defibrinierung etwa 5 Min. nach der Blutentnahme 9—15 mg-%, im Mittel 12 mg-% Milchsäure.

2. Unter Phosphatpufferung liegt das Optimum der Milchsäurebildung des defibrinierten Blutes bei einer Wasserstoffionenkonzentration $p_H = 8$.

3. Auch aus zugesetzten Monosacchariden in 0,1 und 0,2% Lösung findet unter Phosphatpufferung $p_H = 8$ bei einer Versuchsdauer von 4 und 6 Stunden bei 37° im defibrinierten Blute des Menschen eine Mehrbildung von Milchsäure statt.

4. Dabei erweisen sich besonders Glucose und Mannose, in geringerem Grade Lävulose als Milchsäurebildner.

5. Die Milchsäurebildung aus Galaktose bleibt demgegenüber sehr beträchtlich zurück.

## Literatur.

1) *Laquer, F.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **116**, 169. 1921; **122**, 26. 1922. — 2) *Meyerhof, O.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, 114. 1921; **195**, 22. 1922. — 3) *Warburg, O.*, *K. Posener* u. *E. Negelein*, Biochem. Zeitschr. **152**, 309. 1925. — 4) *Kraske, P.*, Biochem. Zeitschr. **45**, 81. 1912. — 5) *Kondo, K.*, Biochem. Zeitschr. **45**, 88. 1922. — 6) *Noorden, K. v., jun.* Biochem. Zeitschr. **45**, 94. 1912. — 7) *Griesbach, W.* u. *S. Oppenheimer*, Biochem. Zeitschr. **55**, 323. 1913. — 8) *Levene, P. A.* u. *G. M. Meyer*, Journ. of biol. chem. **11**, 361. 1912. — 9) *Fries, H.*, Biochem. Zeitschr. **35**, 368. 1911. — 10) *Schumacher, H.*, Klin. Wochenschr. **12**, 497. 1926. — 11) *Hirsch-H.-Kauffmann*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **140**, 25. 1924. — 12) *Embden, G.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **143**, 297. 1925. — 13) *Hagedorn* u. *Jensen*, Biochem.

Zeitschr. **135**. 1923. — [14]) *Negelein, E.*, Biochem. Zeitschr. **158**, 121. 1925. — [15]) *Euler, H. v., Hj. Ohlsen* u. *D. Johanson*, Biochem. Zeitschr. **84**, 402. 1917. — [16]) *Euler, H. v., O. Svanberg, Gr. Halberg* u. *K. Brandting*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **100**, 3. 1917. — [17]) *Pringsheim, S. H.*, Zuckerchemie. Leipzig 1925. — [18]) *Strauss, H.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1902, S. 587; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**, 537. 1902. — [19]) *Euler, H. v.*, Biochem. Zeitschr. **114**, 277. 1921. — [20]) *Willstätter, Rich.* u. *Sobotka, H.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **123**, 176. 1922. — [21]) *Neuberg, C.* u. *Kretschmer*, Biochem. Zeitschr. **36**, 5. 1911. — [22]) *Noble, E. C.* u. *Macleod*, Americ. journ. of physiol. **64**, 547. 1923, zit. nach *C. Oppenheimer*: „Die Fermente und ihre Wirkungen", da aus äußeren Gründen die Originalarbeit nicht erhältlich war. — [23]) *Ahlgren, G.*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **44**, 167. 1923. — [24]) *Neuberg, C.* u. *P. Mayer*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, 530. 1902/3. — [25]) *Isaac, S.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **89**, 78. 1914. — [26]) *Röhmann, F.*, Biochem. Zeitschr. **93**, 237. 1919. — [27]) *Lawaczeck*, Klin. Wochenschr. **39**, 1859. 1925; Biochem. Zeitschr. **145**. 1924. — [28]) *Laquer, F.*, u. *K. Griebel*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **138**, 148. 1924. — [29]) *Pringsheim, H.*, Biochem. Zeitschr. **156**, 109. 1925.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität und der Poliklinik Budapest.)

# Über den Einfluß von Kohlenhydratzufuhr auf den respiratorischen Gaswechsel bei Krebskranken.

Von

**J. Geldrich und M. Heksch.**

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Juli 1926.*)

Die Krebskrankheit, welche wenn nicht früher durch eine hinzutretende Komplikation, so endlich doch unter dem Bilde der Kachexie unaufhaltsam zum Tode führt, bildet schon lange den Gegenstand eifrigster Forschung. Die Untersuchungen, welche sich nach verschiedenen Richtungen hin erstreckten, brachten wertvolle Resultate für manche Fragen des Carcinoms. Indessen scheint der Gesamtstoffwechsel noch nicht so weit erforscht zu sein, daß man die mit dem Stoffwechsel so eng verknüpfte Kachexie in einer befriedigenden Weise zu erklären imstande wäre. Es war dieser Umstand und das allgemeine Interesse, welche dieses Problem in neuerer Zeit wieder gewann, was uns bewegte, uns mit der Frage der Krebskachexie zu befassen.

Die ersten Untersuchungen beim Carcinom des Menschen verdanken wir *Kraus*[1]), der in 4 Fällen von afebrilem Magencarcinom mit Kachexie den respiratorischen Stoffwechsel normal fand. *Kraus* und *Chvostek*[2]), die den respiratorischen Gaswechsel bei verschiedenen anämischen und kachektischen Kranken untersuchten, fanden sowohl den Sauerstoffverbrauch, als auch die Kohlensäureproduktion den normalen Werten gleich. Nach Nahrungsaufnahme stieg der Stoffwechsel entsprechend an. Daraus schließen sie, daß der Gasstoffwechsel in der Kachexie normal verläuft. *Svenson*[3]) sah bei einem Kranken mit Cardiacarcinom sehr wechselnde Zahlen (4,08—5,29 ccm $O_2$ pro Kilogramm und Minute). *Magnus-Levy*[4]) untersuchte den Ruheumsatz in verschiedenen Krankheiten und fand ihn bei bösartigen Geschwülsten im wesentlichen normal, nur sehr selten bei langdauernder Unterernährung beim tiefsten Gewichtsstand als vermindert. *Rolly*[5]) verglich den respiratorischen Gaswechsel bei Menschen von chronischer und Carcinomanämie und sah auch *keine Verminderung* im Stoffwechsel; zeitweilig beobachtete er sogar eine deutliche Erhöhung. Eine umfassende Darstellung sowohl des Gesamtstoffwechsels, wie auch des Eiweißumsatzes haben wir von *Wallensteiner*[6]) bei 34 Carcinomatösen. Fälle mit Fieber waren nicht darunter. Es zeigte sich, daß die Wärmeproduktion sich bei Krebskranken außerordentlich verschieden verhalten kann. Die Werte schwanken von 20—59 Cal. bezogen auf 1 Tag und 1 kg Körpergewicht. Darunter waren solche, welche subnormale Werte aufwiesen, die meisten Zahlen bewegten sich aber in der Breite oder der

oberen Grenze der Norm und nur in ca. 10% der Fälle führte der Krebs zu einer erheblichen Steigerung (bis ca. 50%) des Stoffwechsels.

Analoges Verhalten beobachtete im Tierversuch *Chisholm*[7]) an normalen und tumortragenden Mäusen, die sich in bezug auf ihren Gasstoffwechsel gleich verhielten. Nach Kohlenhydratfütterung war die $CO_2$-Ausscheidung etwas größer bei den Tumormäusen, als bei normalen Tieren. Die Entfernung des Tumors übte keinen Einfluß aus. *Cohnheim* und *Dungern*[8]) fanden nur dann *Steigerungen* des Stoffwechsels, wenn es zu einer ausgesprochenen *Kachexie* gekommen war, in anderen Fällen ergaben sich sogar subnormale Werte.

Aus dieser kurzen Übersicht ist es ersichtlich, daß der Gesamtstoffwechsel sich bei Carcinom in außerordentlich weiten Grenzen bewegen kann. Nun entsteht die Frage, ob sich ein Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörung und dem Grade der Kachexie feststellen läßt und was die Ursache der Kachexie ist. Unter Kachexie verstehen wir bekanntlich den Zustand der fortschreitenden Abmagerung, sowie den immer mehr zunehmenden allgemeinen Kräfteverfall (*Schmidt*). Als Ursache derselben gibt *Schmidt*[9]) 1. die Unterernährung an, infolge mechanischer Hindernisse, Appetitlosigkeit usw., 2. einen gesteigerten pathologischen Eiweißzerfall.

Was den letzteren anbelangt, so wurde er in klassischen Arbeiten zum erstenmal von *Müller*[10]) bewiesen und von *Klemperer*[11]) u. a. bestätigt. Es ist aber weiterhin auch nicht zu leugnen, daß auch ein N-Ansatz vorkommen kann (*Moraczewski*[12]). Um diese Frage zu entscheiden, hat *Wallensteiner* (l. c.) sowohl den Eiweißumsatz, wie auch den Gesamtstoffwechsel in langdauernden Respirationsversuchen bei 18 Krebskranken untersucht und gezeigt, daß in den meisten Fällen ein N-Gleichgewicht erreicht werden konnte, daß also wenigstens in seinen 18 Fällen kein toxogener Eiweißzerfall vorhanden war. Andererseits ist es aber klar, daß die durch mechanische Hindernisse, Resorptions- und Passagestörungen verursachte Inanition nicht in allen Fällen für das Bestehen und Fortschreiten der Kachexie verantwortlich gemacht werden kann.

*Warburg*[11]) machte in Versuchen an überlebendem Carcinomgewebe die Entdeckung, daß die Krebszelle neben $O_2$-Atmung eine 2. energieliefernde Reaktion, die Gärung besitzt: sie oxidiert nicht nur, sondern spaltet auch Zucker in Milchsäure (Glykolyse). Weiter zeigte er [14, 15]), daß die Glykolyse im Gegensatz zu normalen Geweben bei Carcinom gewebe auch im Sauerstoff bestehen bleibt und durch die Atmung nicht zum Verschwinden gebracht wird. Von 13 Molekülen Zucker, die es angreift, 1 oxydiert, die übrigen 12 gespalten werden, somit also der Stoffwechsel des Tumors in Sauerstoff vorwiegend ein Spaltungsstoffwechsel ist. Später[16]) fand er, daß Tumorzellen auch im Körper Milchsäure bilden, und zeigte auf Grund von Blutzucker- und Milchsäurebestimmungen, daß die aërobe Gärung des Jensen-Sarkoms bei 0,2% Glucose in dem umspülenden Serum 7% des Tumortrockengewichtes pro Stunde beträgt; bei 0,1% Glucose 5% und bei 0,05% Glucose nur mehr 2% des Trockengewichtes. Auch *Braunstein*[17]) machte die Beobachtung, daß die Krebszelle eine Zucker zerstörende Eigenschaft

besitzt. Schon früher wird die Tatsache von *Boas*[18]) erwähnt, daß der Diabetes nach Hinzutreten von Carcinom öfters spontan abheilt, dagegen im Falle von Pankreascarcinom auch nach völliger Zerstörung des Pankreas durch Tumorgewebe Glykosurie nur selten auftritt. Diese Erscheinung würde in *Warburgs* Untersuchungen eine Erklärung finden, wenn die glykolytische Eigenschaft der Carcinomzelle in vivo auch beim Menschen bewiesen wäre. Die von *F. Cori* und *T. Cori*[19]) mitgeteilte Tatsache, daß in den Venen eines Menschen mit Unterarmsarkom erheblich mehr Milchsäure zu finden war, als in den entsprechenden Venen der normalen Extremität, scheint wohl auf die Richtigkeit der Annahme zu deuten, daß diese glykolytische *Fähigkeit* der Krebszelle auch innerhalb des Organismus *tätig ist.*

Wir stellen unsere Versuche an, um zu zeigen, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem Grade der Kachexie und Stoffwechselstörung feststellen läßt und ob eine Glykolyse beim Menschen nach vorhergegangener Zuckerzufuhr durch Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels nachweisbar ist.

*Methodik.* Zur Untersuchung wurden nur unkomplizierte, fieberlose Fälle herangezogen, wo die Diagnose durch Röntgen, Operation oder Sektion gesichert wurde. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Kachexie geschenkt, deren Grad besonders bezeichnet wurde.

Wir bestimmten den Gaswechsel unter gleichen Umständen an je 2 aufeinander folgenden Tagen. Davon diente der 1. zur Einübung und Gewöhnung der Versuchsperson an das Ventilatmen. Das gelang auch in den meisten Fällen. Nur solche Werte wurden hier verwertet, deren Ruheumsatz an den beiden Tagen gut übereinstimmt. Da wir uns streng an das Prinzip des Kontrolls hielten, haben wir außerdem die meisten Untersuchungen an späteren Tagen gänzlich wiederholt (siehe Tab. 3) um die Werte an ein und derselben Versuchsperson zu sichern. Die Versuche fanden in der Zeit vom 22. XI. 1925 bis 6. IV. 1926 statt, bei einer ziemlich konstanten Zimmertemperatur von 18—22° C.

Die Bestimmungen begannen 9 Uhr morgens im „Nüchternzustand", also 14—16 Stunden nach der letzten Mahlzeit. Nachdem die Versuchsperson 2 Tage vorher an einer mittleren Menge von gemischter Kost, welche nur wenig Eiweiß enthielt, gehalten, erhielt sie am Abend vor der Bestimmung eine Mischkost, bestehend aus Kartoffeln, haschiertem Fleisch (höchstens 50 g Eiweiß enthaltend) mit wenig Fett zubereitet, kam morgens ohne Frühstück und ohne besondere Muskeltätigkeit mit der Stadtbahn ins Institut. Hier wurde sie sofort auf mindestens eine halbe Stunde in einen Lehnstuhl gesetzt, in welchem sie während der ganzen Dauer des Versuches sitzen geblieben war. Nach Ablauf dieser 30 Min. lang dauernden Vorperiode, in welcher der Kranke jede Muskelbewegung und Muskelspannung ebenso sorgfältig vermieden, wie auch

während der ganzen darauffolgenden Zeit, so lange nur der Versuch nicht beendet wurde (vorsätzliche Ruhe), begannen wir mit Bestimmung des Ruheumsatzes. Hierauf wurde 75 g Zucker in 2 Tassen Tee genommen und die Bestimmungen in einzelnen Zeitabschnitten fortgesetzt.

Zur Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels benutzten wir die *Douglas*sche Sackmethode[20]). Die Nase mit einer Klemme vollkommen abgesperrt, hatte die Versuchsperson nur durch das mit In- und Exspirationsventilen versehene Mundstück geatmet. Die ausgeatmete Luftmenge wurde mittels einem Gummischlauch und einem 3-Weghahn in den 100 l fassenden Gummisack gerichtet. Um die im Sacke sich befindliche Residualluft mit der Ausgeatmeten an Zusammensetzung auszugleichen, wurde bei jeder einzelnen Bestimmung der Sack in einer Vorperiode von durchschnittlich 4 Min. vorerst halb vollgefüllt. Dadurch hatten wir nicht nur dieses Ziel erreicht, sondern es wurde in dieser Zeit auch das ruhige, gleichmäßige Atmen durch die Ventile hergestellt und gesichert. Der Inhalt wurde dann gut durchgemischt und der Sack wurde nun durch Aufrollen vollkommen entleert. Hierauf folgte unmittelbar die Periode des Atmens in den Sack, die immer solange dauerte, daß der Sack gut gefüllt war (ca. 7—8 Min.). Nun wurde eine Probe mittels einem Haldaneapparat analysiert, der übrige Teil durch eine trockene Gasuhr abgemessen. Um jeden störenden Einfluß auszuschalten und die Aufmerksamkeit der Versuchsperson von dem Versuch abzulenken, war der Sack hinter dem Rücken der Versuchsperson auf einem Tisch gelagert, so daß das Füllen des Sackes von ihr nicht beobachtet werden konnte. Reduzieren und Berechnung geschahen in der bekannten Weise[21]).

Die Dauer eines Versuches erstreckte sich nach Zuckereinnahme bis auf 2 Stunden, mit der Ruhebestimmung und der vorhergegangenen $^1/_2$stündigen Vorperiode bis auf ca. 2,5—3 Stunden. Ein längeres, ununterbrochen ruhiges Sitzen ist kaum durchzuführen. Auch wurde in zahlreichen Untersuchungen gezeigt, daß die Zuckerwirkung in den meisten Fällen ihren Höhepunkt schon in der 1.—1,5 Stunde erreicht. [*Holm*[22]), *Gr. Lusk*[23]), *Fr. Benedict* und *Th. Carpenter*[24])], somit konnten wir annehmen, daß das auch in diesen Fällen zutrifft.

Die alv. $CO_2$-Spannung wurde direkt, nach der Haldane-Priestley-Methode[21]) bestimmt.

Zur Kontrolle der Untersuchungen mit Krebskranken dienten 2 völlig gesunde und in jeder Hinsicht normale Männer, deren Werte mit jenen bei Normalen gefundenen (*Benedict* und *Carpenter* l. c.) gut übereinstimmen. Aus diesem und aus dem Grunde, daß die Änderungen des Gaswechsels nach Zuckerzufuhr bei normalen Individuen durch viele und sorgfältige Untersuchungen als bereits festgestellt zu betrachten

sind, hielten wir es für überflüssig, unsere Untersuchungen an normalen Individuen auf ein größeres Material auszubreiten, um so mehr, als unsere Normalwerte die Mittelwerte dieser Forschungsergebnisse repräsentieren.

Die Carcinomfälle waren folgende:

1. Pe. J., 48 Jahre alt, seit 2 Monaten appetitlos, stark abgemagert. St.: Schwacher Ernährungszustand, Herz, Lunge o. B. Leber überragt mit 2 Querfinger den Rippenbogen. Im Epigastrium ein tastbarer Tumor. Urin: Alb. +, sonst ohne Bef. Ges. Acid. 6, frei HCl: O, Milchsäure +. Rtg.: An der großen Kurvatur ein Füllungsdefekt von der Größe eines Taubeneies. Operation 12. XII. 1925. Bef.: Magentumor, außerdem faustgroße Metastasen im Pankreaskopf.

2. Pa. J., 63 Jahre alt, seit 3 Monaten appetitlos und fühlt sich schwach, hat 15 kg an Körpergewicht verloren. St.: Schlecht ernährter Kranker. Innere Organe ohne Bef. Rtg.: Hühnereigroßer Tumor im Pylorus. Ges. Acid. 8 freie HCl: O, Milchsäure +. Operation am 3. I. 1926. Bef.: Magencarcinom, inoperabel, Metastasen in der Leber. 6 Tage nach der Operation Exitus.

3. Ha. R., 43 Jahre alt. In 1923 einer Operation wegen Carcinoma septi nasi unterzogen. Klagt über Appetitlosigkeit und Magendruck seit 3 Monaten. Eine Gewichtsabnahme von 10 kg. St.: Schleimhäute blaß, Herz, Lungen normal, Leber 2 Querfinger unter den Rippenbogen, derb und knötig. Weiteres Schicksal unbekannt.

4. M. Zs., 52 Jahre alt. Seit 3 Monaten Schwächegefühl und bemerkt eine Geschwulst im Abdomen auf der rechten Seite. St.: Brustorgane normal, Leber reicht bis zum Nabel, einige Knoten fühlbar. WaR.: —. Rtg.: Magen ohne Bef. Diagnose: Tumor malign. hepatis. Weiteres Schicksal unbekannt, da Operation verweigert.

5. Bu. J., 65 Jahre alt. Anfang der Krankheit angeblich vor 4 Jahren mit Schmerzen im Rachen. Seitdem mehrmals mit Röntgen bestrahlt worden. St.: Sehr kachektisch, im Rachen die Uvula destruiert, beide Rachenbögen infiltriert. In den Supraclavicular-Gruben erbsen- bis bohnengroße Drüsen. Diagnose: Carcinoma pharyngis inop.

6. L. J., 39 Jahre alt. Bemerkt seit einigen Wochen eine Geschwulst in der linken Brust. St.: Ziemlich gut ernährte Kranke, linke Mamma vergrößert und nicht bewegbar. In der linken F. ax. und supraclav. mehrere Drüsen. Operation am 13. I. 1926. Amputatio mammae, nachdem ein großer Hautdefekt entsteht, wird vom Unterschenkel transplantiert.

7. Kr. S., 55 Jahre alt. Klagt über Schluckbeschwerden seit 8 Monaten. Eine Gewichtsabnahme von 10 kg St. schlecht ernährter Kranker, innere Organe ohne Bef. WaR. —. Rtg.: Stenosis oesophagi post carcinomam.

8. U. F., 45 Jahre alt. Seit 1 Jahre Blutungen und Ausfluß. St.: Sehr kachektisch, innerlich ohne Bef. Gynäkologisch: Carcinoma uteri inop.

9. K. F., 55 Jahre alt. Seit 2 Monaten Magenbeschwerden mit starker Abmagerung. St.: Infiltr. apic. pulm. sin. Unter dem linken Rippenbogen ein schmerzhafter Tumor, welcher die Atembewegungen folgt. Die Geschwulst reicht von der linken Axillarlinie bis zum Nabel. Die Dämpfung der Geschwulst konfluiert mit der Milzdämpfung. Ges. Acid.: 12, freie HCl: O, Milchsäure +. Rtg.: Füllungsdefekt von Faustgröße an der großen Kurvatur. Wa.R —. Diagnose: Carcinoma ventric.

10. Pa. Fr., 55 Jahre alt. Seit 3 Monaten Magenbeschwerden, 8 kg Gewichtsabnahme. St.: Brustorgane normal. Im Epigastrium ein faustgroßer Tumor. Leber überragt mit 4 Querfinger den Rippenbogen. Operation am 10. II. 1926. Bef.: Carc. ventric. inop.

11. Le. J., 60 Jahre alt. Seit einigen Monaten stark abgemagert und fühlt Schmerzen in der Lebergegend. St.: Sehr kachektisch, Leber bis zum Nabel reichend, hart und knötig. Am 2. III. 1926 Exitus. Sektionsbefund: Primäres Lebercarcinom.

12. W. J., 60 Jahre alt. Seit 3 Monaten appetitlos, oft erbrechend. St.: Schlecht ernährte Kranke. Im Epigastrium auf der linken Seite faustgroße Resistenz. Rtg.: An der Pars pylorica ein Füllungsdefekt von Kinderfaustgröße. Operation am 9. III. 1926. Bef.: Carc. ventric. inop.

13. N. K., 32 Jahre alt. Seit 7 Monaten blutiger Ausfluß und starke Abmagerung. Innere Organe ohne Bef. Starke Kachexie. Gynäkologisch: Carc. portionis uteri mit Infiltration des rechten Parametriums. Operation: am 24. III. 1926. Bef.: Carc. uteri inop.

14. M. J., 57 Jahre alt. Klagt über Diarrhöe mit wechselnder Obstipation und starker Abmagerung. St.: Sehr kachektisch. Innere Organe ohne Bef. In der Ileocoecalgegend eine Resistenz von Apfelgröße. Stuhl: Weber: —. Rtg.: Passagestörung in der Ileocoecalgegend. Diagnose: Tumor coeci. Operation verweigert.

Tabelle 1. *Ruheumsatz.*

| Name | Geschlecht | Alter Jahre | Kachexie | Alv. $CO_2$ mm | Red. Atem Volumen l. | Prod. $CO_2$ ccm | Verbr. $O_2$ ccm | R. Q. | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pe. J. | ♀ | 48 | +++ | 35,1 | 6,36 | 178,1 | 228,8 | 0,77 | Ca. ventric. |
| Pa. J. | ♂ | 63 | +++ | 33,2 | 6,84 | 168,3 | 232,6 | 0,72 | Ca. pylori. |
| Ha. R. | ♀ | 43 | ++ | 36,7 | 5,58 | 181,4 | 242,2 | 0,75 | Ca. nasi. |
| M. Zz. | ♂ | 52 | + | 38,5 | 6,38 | 168,4 | 240,5 | 0,70 | Tumor hepat. |
| Bu. J. | ♂ | 65 | ++++ | 36,1 | 5,88 | 154,6 | 217,6 | 0,71 | Ca. pharyng. |
| L. J. | ♀ | 39 | + | 30,8 | 6,68 | 161,0 | 233,1 | 0,69 | Ca. mammae. |
| Kr. S. | ♂ | 55 | ++ | 36,4 | 8,45 | 153,3 | 271,5 | 0,74 | Ca. oesoph. |
| U. F. | ♀ | 45 | +++ | — | 6,93 | 199,6 | 230,8 | 0,79 | Ca. uteri. |
| K. F. | ♀ | 55 | ++ | 38,6 | 5,72 | 156,2 | 190,5 | 0,82 | Ca. ventric. |
| Pa. Fr. | ♂ | 55 | + | 32,2 | 10,33 | 213,8 | 239,7 | 0,89 | Ca. ventric. |
| Le. J. | ♂ | 60 | +++ | 32,7 | 9,5 | 273,6 | 375,3 | 0,73 | Ca. hepatis. |
| W. J. | ♀ | 60 | ++ | 31,4 | 5,6 | 180,3 | 256,5 | 0,70 | Ca. ventric. |
| N. K. | ♀ | 32 | +++ | — | 7,21 | 154,3 | 211,3 | 0,73 | Ca. uteri. |
| M. J. | ♂ | 57 | +++ | — | 6,67 | 171,4 | 208,1 | 0,82 | Tumor coeci. |
| Mittel | | | | 34,7 | 7,01 | 180,3 | 241,3 | 0,75 | |

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, weisen die Ruheumsatzwerte der Krebskranken bezüglich des Atemvolumens, der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauches in mehr als der Hälfte der Fälle keine wesentliche Abweichung von der Norm auf. In 2 Fällen (14%) fanden wir den Ruheumsatz erhöht, in 4 Fällen (28%) mehr oder minder gegen die Norm erniedrigt. Da wir keine exakte Daten über Körpergewicht besitzen (sie schwankten von 50 bis 60 kg), sind diese Zahlen wohl nur als approximativ zu betrachten. Der R. Q. ergab sich im allgemeinen niedriger (64%), und zwar von 0,69 bis 0,75, in einem Fall (0,7%) 0,89 und in

Tabelle 2. *Normalwerte nach Rohrzucker.*

| Datum | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Zeitpunkt der Bestimmung | Red. Atem Vol. | Prod. $CO_2$ | Verbr. $O_2$ | Prod. $CO_2$ | Differenz | Verbr. $O_2$ | Differenz | R. Q. | Differenz | Alv. | $CO_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | l | % | % | ccm | % | ccm | % | | % | % | mm/Hg |
| 24. IX. | Str. S. | ♂ | 22 | Nüchtern | 6,50 | 3,54 | 4,39 | 230,1 | — | 285,4 | — | 0,81 | — | 6,15 | 42,7 |
| | | | | Zucker: 9 Uhr 45 Min. | | | | | | | | | | | |
| | | | | 10 Uhr 15—23 Min. | 8,25 | 3,46 | 3,74 | 285,5 | 23,9 | 308,6 | 4,5 | 0,93 | 14,8 | — | — |
| | | | | 10 " 45—53 " | 9,17 | 3,42 | 3,24 | 313,6 | 36 | 307,1 | 4,2 | 1,06 | 30,9 | — | — |
| | | | | 11 " 15—23 " | 7,79 | 3,45 | 3,61 | 268,8 | 16,9 | 281,2 | 1,4 | 0,96 | 18,5 | — | — |
| | | | | 11 " 45—53 " | 7,02 | 3,51 | 4,09 | 246,4 | 14,8 | 287,1 | 0,7 | 0,86 | 6,2 | — | — |
| 11. XII. | Dr. H. | ♂ | 32 | Nüchtern | 5,60 | 3,65 | 4,60 | 204,4 | — | 257,0 | — | 0,79 | — | — | — |
| | | | | Zucker: 11 Uhr 45 Min. | | | | | | | | | | | |
| | | | | 12 Uhr 22—30 Min. | 7,34 | 3,62 | 3,81 | 265,7 | 29 | 279,7 | 8,9 | 0,95 | 20,3 | — | — |

4 Fällen (35%) normal. Ebenso fanden wir die alv. $CO_2$-Spannung im allgemeinen auch an der unteren Grenze des Normalen: in 5 Fällen (45%) war eine leichte Acidosis zu konstatieren, die übrigen 6 Fälle fielen im Bereich, wenn auch nahe an der unteren Grenze der Normalen. Es ist aus Tab. 1 weiterhin auch festzustellen, daß sich ein sicherer Zusammenhang weder zwischen dem Grade der Kachexie und den Werten von der alv. $CO_2$-Spannung und R.Q. einerseits, noch der alv. $CO_2$-Spannung und dem R.Q. andererseits ergibt. Doch geht in vielen Fällen ein niedriger R.Q. mit einer niedrigen alv. $CO_2$-Spannung einher, ein gewisser, wenn auch nicht sicherer Parallelismus sich also doch zeigt. Dagegen ist aber manchmal ein normaler oder hoher R.Q. mit niedriger alv. $CO_2$-Spannung begleitet. Diese Befunde stehen im Einklang mit denen von *Strauß*[25]) u. a., nach welchen die Alkalescenzverminderung durchaus keine regelmäßige Begleiterscheinung der Krebsentwicklung darstellt. *Schmidt* betrachtet diese Alkalescenzverminderung als eine wie bei der Inanition auftretende Acidose. Wir sind geneigt, dieser Annahme uns anzuschließen.

Es interessierte uns nun, ob und in welchem Maße der eingeführte Zucker im Körper des Krebskranken zur Verbrennung gelangt. Zur Entscheidung dieser Frage dient das Verhalten des R.Q. Allein es können Zweifel auftauchen, ob wir

berechtigt sind, den R.Q. auch in kurzdauernden Versuchen als Anzeiger des Katabolismus zu betrachten (*Carpenter*[26]). Wir glauben nach Erfüllen gewisser Bedingungen es tun zu können. Das sind: 1. wenn sich durch ruhiges, gleichmäßiges Atmen ein Gleichgewichtszustand beim Ventilatmen eingestellt hat, was bei den meisten Kranken nach Verlauf von einigen Minuten erreicht werden kann; und 2. wenn durch ruhiges Verhalten die Änderung im Atemvolumen verhindert und dadurch der hergestellte Gleichgewichtszustand bewahrt wird. Da wir aufs Erfüllen dieser Bedingungen sorgsam achteten, müssen auch die Werte der Doppelversuche übereinstimmen, wenn diese Annahme richtig ist. Wie es nun aus Tab. 3 hervorgeht, trifft das auch in den meisten Fällen, besonders gut in Fall 3 Nr. 4 und 5 zu. Wo größere Abweichungen zwischen den Doppelversuchen, wie z. B. im Fall 7 Nr. 9 und 10 vorkommen, liegt wohl ein anderer Grund dafür vor. Wir betrachten also die im Körper ablaufenden Verbrennungen durch den R.Q. angezeigt.

In Übereinstimmung mit *Holm*, *Lusk*, *Benedict* und *Carpenter* (l. c.), sowie mit *Johansson*[27]) fanden wir, daß bei normalen Individuen nach Eingabe von 75 g Rohrzucker der R.Q. schon in der ersten $^1/_2$ Stunde ansteigt (0,93) und in der 1. Stunde das Maximum erreicht wird (1,06), um dann allmählich wieder auf 0,86 abzusinken. Es wird also die im Ruhezustand stattfindende Eiweiß-Fett-Kohlenhydratverbrennung durch K.H.-Verbrennung zuerst teilweise, dann völlig ersetzt, ja es fand sogar eine Umwandlung von K.H. in Fett statt, wie es der R.Q. 1,06 anzeigt. Dasselbe Bild zeigt in Tab. 4 im Selbstversuch Dr. H. auch nach Dextrosezufuhr. Beide Fälle sind leicht verständlich, denn beide sind in gutem Ernährungszustand, von ziemlich konstantem Körpergewicht, wo durch hinreichende Ernährung die Glykogenspeicher sicherlich gefüllt waren, so daß die überschüssige Menge Kohlenhydrates in Fett übergeführt und angesetzt worden war.

Auch bei den Carcinomatösen stieg der R.Q. nach Zuckerzufuhr in der darauffolgenden Zeit an, erreichte binnen der 1. Stunde ein Maximum von 0,9, um dann allmählich wieder abzusinken. Aber abgesehen von Nr. 10 und 11 erreichte er nie den Wert von 1,0. Wir fanden, daß je niedriger der R.Q. des Ruheumsatzes im allgemeinen lag, desto niedriger fiel auch die Maximalhöhe beim Ansteigen. So war in Nr. 7, Fall 5, Bu. J. welcher den höchsten Grad der Kachexie in unseren Fällen zeigt, der „Nüchtern"-R.Q. 0,71 und stieg bis 0,83 an. Bei Fall 3 Nr. 4 erhöhte sich der R.Q. von 0,75 auf 0,90, und als wir den Versuch nach 4 Tagen wiederholten, ergaben sich in Nr. 5 dieselben Daten. Die Ergebnisse der meisten übrigen Untersuchungen ergaben gleiche Resultate, nur in Fall 4 und 7 fanden wir eine Abweichung von diesen Werten. So sehen wir, daß Kr. S. in Nr. 9 einen R.Q. im Ruheumsatz von 0,74 erwies, welcher nach Zuckerverabreichung auf 0,89 anstieg.

Tabell

| Nr. | Fall | Datum | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Diagnose | Kachexie | Zeitpunkt der Bestimmung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 22. XI. | Pe. I. | ♀ | 48 | Ca. ventric. et pankreat. inop. | +++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 55<br>11 Uhr 39–47<br>12 „ 23–31 |
| 2 | 2 | 8. XII. | Pa. I. | ♂ | 63 | Ca. pylori et metast. | +++ | Nüchtern<br>Zucker; 10 Uhr 55<br>11 Uhr 41–49 |
| 3 | 2 | 13. XII. | Pa. I. | ♂ | 63 | Ca. pylori et metast. | +++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 37<br>11 Uhr 13–21<br>11 „ 43–51 |
| 4 | 3 | 14. XII. | Ha. R. | ♀ | 43 | Lebermetastas. post Ca. nasi | ++ | Nüchtern<br>Zucker: 11 Uhr 5<br>11 Uhr 50–58<br>12 „ 16–24 |
| 5 | 3 | 18. XII. | Ha. R. | ♀ | 43 | Lebermetastas. post Ca. nasi | ++ | Nüchtern<br>Zucker: 11 Uhr 17<br>11 Uhr 52–60 |
| 6 | 4 | 29. XII. | M. Zs. | ♂ | 52 | Tumor malign. hepatis | + | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 30<br>11 Uhr 8–16<br>11 „ 48–56 |
| 7 | 5 | 3. I. 1926 | Bu. S. | ♂ | 65 | Ca. pharyngis inop. | ++++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 35<br>11 Uhr 4–11<br>11 „ 34–41 |
| 8 | 6 | 12. I. | La. S. | ♀ | 39 | Ca. mammae | + | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 25<br>10 Uhr 58 M. b. 11 Uhr |
| 9 | 7 | 7. I. | Kr. S. | ♂ | 55 | Ca. oesophagis | ++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 20<br>10 Uhr 54–59<br>11 „ 24–29 |
| 10 | 7 | 19. I. | Kr. S. | ♂ | 55 | Ca. oesophagis | ++ | Nüchtern<br>Zucker: 9 Uhr 50<br>10 Uhr 54–61<br>11 „ 24–31<br>11 „ 54–61 |
| 11 | 4 | 26. I. | Derselbe wie Nr. 6 | ♂ | 52 | Tumor malign. hepatis | + | Nüchtern<br>Zucker: 11 Uhr 2<br>11 Uhr 55 M. b. 12 U |
| 12 | 8 | 16. II. | U. F. | ♀ | 45 | Ca. uteri inop. | +++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 5<br>11 Uhr 21–29<br>11 „ 51–59<br>12 „ 22–30 |

*Rohrzucker. Krebskranke.*

| Prod. $CO_2$ % | Verbr. $O_2$ % | Prod. $CO_2$ ccm | Differenz % | Verbr. $O_2$ ccm | Differenz % | R. Q. | Differenz % | Alv. $CO_2$ % | Alv. $CO_2$ mm/Hg | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2,80 | 3,60 | 171,1 | — | 228,8 | — | 0,77 | — | 4,97 | 35,1 | |
| 2,93 | 3,36 | 202,5 | 13,5 | 231,2 | 1,3 | 0,87 | 13,0 | | | |
| 2,96 | 3,45 | 204,5 | 14,6 | 238,4 | 4,4 | 0,86 | 11,7 | | | |
| 2,46 | 3,40 | 168,3 | — | 232,6 | — | 0,72 | — | 4,80 | 33,2 | |
| 2,65 | 3,26 | 216,2 | 28,6 | 266,0 | 14,6 | 0,81 | 12,5 | | | |
| 2,36 | 3,27 | 158,1 | — | 219,1 | — | 0,72 | — | 4,94 | 34,3 | |
| 2,89 | 3,50 | 226,9 | 43,7 | 274,8 | 25,5 | 0,83 | 15,2 | | | |
| 2,81 | 3,43 | 241,9 | 53,0 | 295,3 | 34,7 | 0,82 | 13.8 | | | |
| 3,25 | 4,35 | 181,4 | — | 242,2 | — | 0,75 | — | 5,24 | 36,7 | |
| 2,99 | 3,31 | 215,3 | 18,8 | 238,3 | −1,6 | 0,90 | 20 | | | |
| 3,23 | 3,73 | 219,6 | 21 | 253,6 | 4,6 | 0,87 | 16 | | | |
| 3,27 | 4,37 | 181,4 | — | 292,2 | — | 0,75 | — | 5,15 | 36,3 | |
| 3,36 | 3,65 | 234,7 | 29 | 262,8 | −8,6 | 0,89 | 18,6 | | | |
| 2,64 | 3,77 | 168,4 | — | 240,5 | — | 0,70 | — | 5,48 | 38,5 | |
| 2,81 | 3,09 | 238,0 | 41,6 | 261,2 | 8,7 | 0,91 | 30 | | | |
| 2,31 | 2,84 | 181,8 | 8,4 | 223,5 | −7 | 0,81 | 15,7 | | | |
| 2,63 | 3,70 | 154,6 | — | 217,6 | — | 0,71 | — | 5.21 | 36,1 | |
| 2,67 | 3,37 | 177,1 | 15 | 231,9 | 7 | 0,79 | 11,3 | | | |
| 2,74 | 3,30 | 188,5 | 22 | 227,0 | 4,6 | 0,83 | 16,9 | | | |
| 2,41 | 3,49 | 161,0 | — | 233,1 | — | 0,69 | — | 4,33 | 30,8 | |
| 2,34 | 2,86 | 194,9 | 21 | 238,5 | 2 | 0,82 | 18,9 | | | |
| 1,85 | 2,50 | 156,3 | — | 271,5 | — | 0,74 | — | 5,13 | 36,4 | |
| 1,80 | 2,02 | 259,4 | 66 | 291,1 | 7,3 | 0,89 | 20,3 | | | |
| 1,83 | 2,50 | 234,2 | 50 | 319,8 | 14 | 0,73 | 1,3 | | | |
| 1,76 | 2,04 | 205,6 | — | 238,3 | — | 0,86 | — | 4,56 | 31,9 | → vorher gefrühstückt! |
| 1,72 | 1,58 | 295,7 | 43,9 | 271,6 | 13,9 | 1,08 | 25,6 | | | |
| 1,80 | 1,89 | 266,8 | 30 | 280,1 | 17,5 | 0,95 | 10,5 | | | |
| 1,60 | 1,90 | 258,9 | 21,4 | 307,4 | 30 | 0,84 | 2,3 | | | |
| 2,41 | 2,86 | 179,8 | — | 213,4 | — | 0,84 | — | 4,98 | 35,4 | |
| 2,70 | 2,65 | 233,8 | 30 | 229,5 | 7,5 | 1,01 | 20,2 | | | |
| 2,62 | 3,33 | 199,6 | — | 230,8 | — | 0,79 | — | — | — | |
| 2,73 | 2,89 | 249,2 | 25 | 263,9 | 14 | 0,94 | 19 | | | → etwas unruhig |
| 2,38 | 2,63 | 244,9 | 22,6 | 270,6 | 16,8 | 0,90 | 13,9 | | | |
| 2,44 | 2,73 | 240,3 | 20 | 268,9 | 16 | 0,89 | 12,7 | | | |

Tabelle 4. *Normalwerte nach Dextrose.*

| Datum | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Zeitpunkt der Bestimmung | Red. Atem vol. l | Prod. $CO_2$ % | Verbr. $O_2$ % | Prod. $CO_2$ ccm | Differenz % | Verbr. $O_2$ ccm | Differenz % | R. Q. | Differenz % | Alv. $CO_2$ % | $CO_2$ mm/Hg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2. IV. | Dr. H. | ♂ | 32 | Nüchtern | 5,33 | 3,41 | 4,36 | 181,8 | — | 232,4 | — | 0,78 | — | 5,42 | 37,6 |
| | | | | Zucker: 10 Uhr 7 Min. | | | | | | | | | | | |
| | | | | 10 Uhr 37—45 Min. | 5,80 | 3,70 | 4,10 | 214,6 | 12 | 237,8 | 2,1 | 0,90 | 15,4 | — | — |
| | | | | 11 " 7—15 " | 9,38 | 3,12 | 2,90 | 292,7 | 61,0 | 272,0 | 16,3 | 1,08 | 38,5 | — | — |
| | | | | 11 " 37—45 " | 8,02 | 3,28 | 3,50 | 263,1 | 44,6 | 280,7 | 20,6 | 0,94 | 20 | — | — |
| | | | | 12 " 7—15 " | 5,95 | 3,46 | 3,93 | 205,9 | 13 | 233,8 | 0,6 | 0,88 | 12,8 | 5,55 | 38,5 |

Als wir den Versuch nach 12 Tagen wiederholten, war der „Nüchtern"-R.Q. bedeutend höher: 0,86, und erreichte eine Höhe nun von 1,08, um dann allmählich wieder abzusinken. Das gegensätzliche Verhalten der 2 Bestimmungen wird damit erklärt, daß es sich herausgestellt hatte, daß Kr. S. sich im 2. Fall nicht „nüchtern", sondern nach einem vorhergegangenen Frühstück dem Versuch unterzog. Wahrscheinlich ist die Erklärung dieselbe von dem Unterschied beim Fall 4 in Nr. 6 und 11, obzwar hier die Nahrungsaufnahme nicht eingestanden wurde.

Auch nach Dextrosezufuhr sehen wir den R.Q. des Ruheumsatzes ansteigen, nur erreichte er hier in den meisten Fällen nicht einmal den Wert 0,9. So blieb er besonders niedrig bei Fall 11 in Nr. 15, wo er sich von 0,73 nur auf 0,76 erhob. Das waren die allerniedrigsten Werte, die wir in diesen Versuchen überhaupt gesehen haben und es sei hervorgehoben, daß dies ein Lebercarcinom war. Die übrigen Fälle verhielten sich etwa wie der Fall 12, W. F. in Nr. 16, welcher nüchtern einen R.Q. von 0,70 aufwies, der in 1 Stunde bis auf 0,87 sich erhob, um dann auf 0,84 herunterzugehen. Auch hier bietet von den übrigen ein abweichendes Bild Fall 10 Pa. Fr. in Nr. 14, der schon nüchtern einen hohen R.Q. von 0,89 zeigte, welcher dann nach Zuckerverabreichung in der darauffolgenden $^1/_2$ Stunde zu 0,91, in der 1. Stunde auf 0,94 und in $1^1/_2$ Stunden zu 0,99 anstieg. Im Gegensatz zu den ähnlichen hohen Werten bei Rohrzucker haben wir aber hier keinen Grund anzunehmen, daß auch hier vor der Bestimmung eine Nahrungsaufnahme stattgefunden hat. Deshalb sind wir vorläufig nicht in der Lage, eine Erklärung für diesen Fall zu geben.

Eine Übersicht vom Verhalten des R.Q. nach Zuckerzufuhr bieten Abb. 1 und Abb. 2.

Wollen wir nun diese Daten miteinander vergleichen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen. Fast alle unsere Krebskranken zeigten klinisch das Bild einer schweren Schädigung des Ernährungszustandes mit fortschreitenden Gewichtsverlusten. Es scheint wohl berechtigt zu sein, anzunehmen, daß in diesen Fällen der Glykogenvorrat des Körpers gering war. Darauf deutete auch der in der Mehrzahl gefundene niedrige, um 0,7 liegende R.Q., welcher eine Fettverbrennung im Körper anzeigt. Nach der gewöhnlichen Anschauung[28]) über die Reihenfolge der Oxydation der Nährstoffe tritt nämlich das Fett erst nach dem Eiweiß und den Kohlenhydraten in die Verbrennung ein. Wenn wir nun die Wirkung

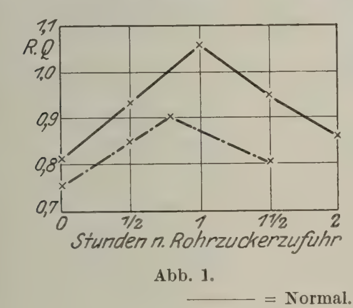



Abb. 1.

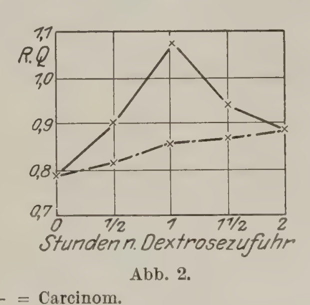



Abb. 2.

——— = Normal. – · – · – = Carcinom.

einer Zuckerverabreichung auf den Gaswechsel untersuchen, so finden wir in den Fällen von kachektischen Krebskranken ein ähnliches Verhalten des resp. Gaswechsels, wie es *Johansson* (l. c.) bei normalen Menschen, deren Glykogengehalt er durch Hunger und Muskelarbeit herabsetzte und darauf die $CO_2$-Abgabe niedriger fand, als bei Menschen von normalem Nahrungszustand, so wie auch *Bernstein* und *Falta*[29]) bei vorheriger Erschöpfung der Glykogenspeicher das Ansteigen des R.Q. nach Zuckerzufuhr ausbleiben sahen. Es liegt also nahe anzunehmen, daß in unseren Fällen eine Inanition der Kachexie zugrunde liegt, wofür auch der Fall 9 Kr. S. spricht: als die Bestimmung im Nüchternzustand geschah, war die Erhöhung des R.Q. auch nur mäßig und erreichte nicht den Wert von 1,0. Als sie aber nach vorangegangener Nahrungsaufnahme erfolgte, wurde der R.Q. sowohl vor wie nach der Zuckerzufuhr erhöht gefunden, in letzterem Falle erreichte er wie bei normalen Menschen 1,0. Es scheint aus diesem Befunde hervorzugehen, daß der Glykogen bei Krebs ebenso, wie bei normalen Menschen in der Leber aufgestapelt wird, jedoch viel rascher daraus verschwindet. Einen Beweis für diese Annahme liefern *Cramer* und *Lockhead*[30]), die im Tierversuch zeigten, daß das Glykogen aus der Leber tumortragender Ratten viel schneller verschwindet als bei normalen Tieren, während die Re-

Tabelle 5. *75 g Dext*

| Nr. | Fall | Datum | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Diagnose | Kachexie | Zeit der Bestimmung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | 9 | 30. III. | K. F. | ♀ | 55 | Ca. ventriculi | ++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 10 Mi<br>10 Uhr 41 Min. — 49 M<br>11 Uhr 10 Min. — 18 M<br>12 Uhr 10 Min. — 18 M |
| 14 | 10 | 9. II. | Pa. Fr. | ♂ | 55 | Ca. ventriculi | + | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 27 Mi<br>10 Uhr 58 Min. — 11 Uhr 6<br>11 Uhr 27 Min. — 35<br>11 Uhr 57 Min. — 12 Uhr 5 |
| 15 | 11 | 13. II. | Le. I. | ♂ | 60 | Ca. hepatis inop. | +++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 26 Mi<br>10 Uhr 54 Min. — 11 Uhr 2<br>11 Uhr 26 Min. — 34 |
| 16 | 12 | 2. III. | W. F. | ♀ | 60 | Ca. ventriculi inop. | ++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 45 Mi<br>11 Uhr 15 Min. — 23 M<br>11 Uhr 45 Min. — 53 M<br>12 Uhr 15 Min. — 23 M |
| 17 | 13 | 23. III. | N. K. | ♀ | 32 | Ca. uteri inop. | +++ | Nüchtern<br>Zucker: 11 Uhr 15 Mi<br>11 Uhr 47 Min. — 54 M<br>12 Uhr 15 Min. — 22 M<br>1 Uhr 15 Min. — 22 M |
| 18 | 14 | 6. IV. | M. I. | ♂ | 57 | Tumor coeci | +++ | Nüchtern<br>Zucker: 10 Uhr 33 Mi<br>11 Uhr 2 Min. — 10 M<br>11 Uhr 33 Min. — 40 M<br>12 Uhr 2 Min. — 10 M<br>12 Uhr 33 Min. — 41 M |

spiration keine vermehrte Oxydation bei den tumortragenden Ratten aufwies.

Wenn denn so ist, so ist zunächst eine Ursache der Inanition beim Carcinom anzugeben. Die mechanischen Hindernisse, sowie auch die Appetitlosigkeit sind keineswegs imstande, alle Fälle der Krebskachexie zu erklären, auch dann nicht, wenn wir die durch erhöhten Eiweißzerfall bedingte außer acht lassen. Man könnte aber vielleicht die Krebszellen dafür verantwortlich machen und die mit ihrer viel Energie verbrauchenden Tätigkeit in Zusammenhang bringen. In diesem Falle ist es zu erwarten, daß nach Entfernung des Tumors die normalen Verhältnisse hergestellt, oder zumindest angenähert werden.

*kranke.*

| Red. $CO_2$ % | Verbr. $O_2$ % | Prod. $CO_2$ ccm | Differenz % | Verbr. $O_2$ ccm | Differenz % | R. Q. | Differenz % | Alv. $CO_2$ % | Alv. $CO_2$ mm/Hg | Atemfrequenz pro Min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2,73 | 3,33 | 156,2 | — | 190,5 | — | 0,82 | — | 5,52 | 38,6 | 20 |
| 2,99 | 3,40 | 191,7 | 23 | 216,9 | 14 | 0,87 | 6 | — | — | — |
| 2,98 | 3,20 | 195,8 | 25,6 | 210,2 | 10 | 0,93 | 13,4 | — | — | — |
| 2,76 | 3,09 | 186,3 | 19,2 | 209,6 | 10 | 0,89 | 8,5 | — | — | — |
| 2,07 | 2,32 | 213,8 | — | 239,8 | — | 0,89 | — | 4,59 | 32,2 | 18 |
| 2,24 | 2,45 | 230,5 | 7,4 | 252,1 | 5,4 | 0,91 | 2,2 | — | — | 20 |
| 2,15 | 2,28 | 253,7 | 18,6 | 269,0 | 12 | 0,94 | 5,6 | — | — | 20 |
| 2,15 | 2,17 | 258,0 | 20,5 | 260,4 | 8,8 | 0,99 | 11 | — | — | 20 |
| 2,88 | 3,95 | 273,6 | — | 375,3 | — | 0,73 | — | 4,65 | 32,7 | 20 |
| 2,90 | 3,84 | 294,9 | 8 | 390,5 | 4 | 0,76 | 4,1 | — | — | 24 |
| 2,71 | 3,66 | 306,8 | 12 | 406,3 | 8 | 0,74 | 0,0 | — | — | 23 |
| 3,22 | 4,58 | 180,3 | — | 256,5 | — | 0,70 | — | 4,42 | 31,4 | 12 |
| 3,84 | 4,64 | 214,7 | 18 | 259,4 | 1 | 0,83 | 18,6 | — | — | 14 |
| 3,72 | 4,29 | 222,8 | 23 | 257,0 | 0,4 | 0,87 | 24,3 | — | — | 15 |
| 3,83 | 4,55 | 225,2 | 25 | 267,5 | 3,9 | 0,84 | 20 | — | — | 13 |
| 2,14 | 2,93 | 154,3 | — | 211,3 | — | 0,73 | — | — | — | 24 |
| 2,22 | 2,89 | 179,6 | 16 | 233,8 | 10,9 | 0,76 | 4 | — | — | 28 |
| 2,26 | 2,81 | 184,4 | 12,9 | 229,3 | 8,5 | 0,80 | 9,6 | — | — | 27 |
| 2,31 | 2,69 | 185,0 | 13 | 215,5 | 1,8 | 0,86 | 17,8 | — | — | 28 |
| 2,57 | 3,12 | 171,4 | — | 208,1 | — | 0,82 | — | — | — | 14 |
| 2,96 | 3,71 | 192,4 | 12 | 231,2 | 11,1 | 0,80 | 2,4 | — | — | 14 |
| 2,99 | 3,57 | 199,1 | 16 | 237,8 | 14 | 0,84 | 2,4 | — | — | 15 |
| 3,05 | 3,50 | 211,7 | 23 | 242,9 | 16,8 | 0,87 | 6 | — | — | 14 |
| 2,83 | 3,20 | 218,5 | 27 | 247,6 | 18,7 | 0,88 | 7,3 | — | — | 14 |

Wir hatten leider nur eine einzige Gelegenheit, eine Untersuchung in dieser Richtung hin anzustellen. Es war das Fall 6 mit Mammacarcinom, wo wir den Versuch vor und nach der Operation ausführen konnten. Es mußte aber die Untersuchung nach der Operation aus äußeren Gründen noch in der Zeit der Nachbehandlung ausgeführt werden, wo die Wunde noch nicht ganz zugeheilt und der Ernährungszustand sich auch noch nicht von der Operation ganz erholt hatte. Deshalb können wir auch diesen Fall allein nicht für beweisend zur Entscheidung dieser Frage erachten. Doch einen relativen Wert dürften die Daten doch besitzen. Die Resultate sind aus Tab. 7 ersichtlich. Nach der Operation fanden wir den Ruheumsatz unbedeutend, den R.Q.

*Tabelle 6.*

| Datum | Name | Geschlecht | Alter Jahre | Zeitpunkt der Bestimmung | Red. Atem Vol. | Prod. $CO_2$ | Verbr. $O_2$ | Prod. $CO_2$ | Differenz | Verbr. $O_2$ | Differenz | R. Q. | Differenz | Alv. $CO_2$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | l | % | % | ccm | % | ccm | % | | % | % | mm/Hg |
| | | | | A. Vor der Operation | | | | | | | | | | | |
| 12. I. | L. J. Ca. mammae | ♀ | 39 | Nüchtern | 6,68 | 2,41 | 3,49 | 161,0 | — | 233,1 | — | 0,69 | — | 4,33 | 30,8 |
| | | | | Zucker: 10 Uhr 23 Min. 10 Uhr 58 Min. bis 11 Uhr 6 Min. | 8,34 | 2,34 | 2,86 | 194,9 | 21 | 238,5 | 2 | 0,82 | 18,9 | — | — |
| | | | | B. Nach der Operation | | | | | | | | | | | |
| 20. II. | L. J. Ca. mammae | ♀ | 39 | Nüchtern | 6,87 | 2,60 | 3,48 | 178,6 | — | 239,8 | — | 0,75 | — | 4,88 | 34,2 |
| | | | | Zucker: 10 Uhr 41 Min. | | | | | | | | | | | |
| | | | | 11 Uhr 13—21 Min. | 8,78 | 2,78 | 3,28 | 244,1 | 36,7 | 291,6 | 21 | 0,85 | 13,3 | — | — |
| | | | | 11 „ 41—49 „ | 8,62 | 2,66 | 3,12 | 232,3 | 30 | 268,9 | 12 | 0,85 | 13,3 | — | — |
| | | | | 12 „ 8—16 „ | 8,33 | 2,76 | 3,29 | 229,9 | 29 | 274,1 | 14 | 0,84 | 12 | — | — |
| | | | | 12 „ 41—49 „ | 8,08 | 2,69 | 3,24 | 217,4 | 21 | 261,8 | 9 | 0,83 | 10,6 | — | — |

etwas, und die alv. $CO_2$-Spannung entschieden höher. Es ist also mindestens in der Alkalescenz des Blutes eine Besserung eingetreten.

Zur weiteren Unterstützung für die Entscheidung der Frage, ob die Krebszellen die Inanition verursachen, verfolgten wir die Änderung der alv. $CO_2$-Spannung nach Zuckerzufuhr. Wenn es sich nämlich feststellen ließe, daß sich die alv. $CO_2$-Spannung nach Zuckerzufuhr regelmäßig und entschieden erniedrigt, so würde dies für eine Stütze der Annahme gelten, daß diese Erniedrigung auf die durch die Krebszellen verursachte Glykolyse, also Milchsäureproduktion zurückzuführen sei. Wie es aus den Untersuchungen von *Warburg* (l. c.) hervorgeht, spaltet der Tumor bei 0,2% Glucosegehalt des umspülenden Serums 7% seines Trockengehaltes aus Zucker in Milchsäure. *Foerster* und *Forster*[31]) zeigten, daß der Blutzuckerspiegel bei Carcinomatösen nach 100 Dextrose in $^3/_4$ Stunde einen Höhepunkt von 180 mg erreicht, und wir fanden in einigen Untersuchungen unserer Fälle dasselbe. So ist also der Blutzuckerspiegel auch in unseren Fällen ganz nahe an *Warburgs* optimalem Wert von 0,2%. Die Resultate sind in Tab. 8 zusammengestellt.

Tabelle 7. *Alv. $Co_2$-Spannung nach Zuckerzufuhr.*

A. Bei normalen Menschen.

| Datum | Fall | Name | Geschlecht | Stunden nach Zucker | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 0 | 1/2 | 1 | 1 1/2 |
| | | | | mm | mm | mm | mm |
| 21. XI. | 1 | Ker. J. | ♂ | 36,8 | 36,9 | 36,0 | 37,9 |
| 24. XI. | 2 | Str. J. | ♂ | 42,7 | 41,7 | 41,8 | — |
| 25. XI. | 2 | " | ♂ | 41,9 | 36,9 | 40,7 | — |
| 11. XII. | 3 | Dr. H. | ♂ | 40,5 | — | 38,6 | — |
| 28. XII. | 1 | Ker. J. | ♂ | 36,9 | 35,9 | 35,5 | — |
| 4. II. | 3 | Dr. H. | ♂ | 37,6 | 38,5 | 37,9 | — |
| | | | Mittel | 39,4 | 38,0 | 38,4 | 37,9 |

B. Bei Carcinomatösen.

| Datum | Fall | Name | Geschlecht | 0 | 1/2 | 1 | 1 1/2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. XI. | 1 | Pe. J. | ♀ | 35,1 | 34,4 | 32,7 | — |
| 13. XII. | 2 | Pa. J. | ♂ | 34,3 | — | 35,4 | — |
| 14. XII. | 3 | Ha. R. | ♀ | 36,7 | 35,8 | — | 36,0 |
| 31. XII. | 4 | Ma. Zs. | ♂ | 38,2 | 37,9 | 36,3 | — |
| 8. I. | 5 | Bu. J. | ♂ | 35,7 | 35,6 | 35,8 | — |
| 12. I. | 6 | L. J. | ♀ | 30,8 | — | 31,5 | — |
| 19. I. | 7 | Kr. S. | ♂ | 31,9 | 32,1 | 29,8 | — |
| | | | Mittel | 34,7 | 35,2 | 33,6 | 36,0 |

Bei normalen Menschen, mit *Douglas* und *Priestley*[32]) übereinstimmend, finden wir auch bei den Carcinomatösen, daß die Schwankungen zumeist nur gering und unregelmäßig sind, so daß wir nicht imstande sind, aus diesen Resultaten ein sicheres Urteil zu ziehen, welche die oben geäußerte Annahme bejahend entscheiden könnte.

## *Zusammenfassung.*

1. Der respiratorische Gaswechsel wurde in 18 Fällen bei 14 Krebskranken mit Kachexie verschiedenen Grades untersucht, und es wurde der Ruheumsatz in Übereinstimmung mit älteren Erfahrungen als annähernd normal, der R.Q. des Ruheumsatzes und auch die alv. $CO_2$-Spannung in der Mehrzahl der Fälle dagegen vermindert gefunden.

2. Es ließ sich kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Grade der Kachexie und den Werten von alv. $CO_2$-Spannung, sowie alv. $CO_2$-Spannung und R.Q. feststellen.

3. Nach Zuckerverabreichung steigt auch bei Krebskachexie der R. Q. an (bei Rohrzucker höher als bei Dextrose), jedoch erreicht er im Gegensatz zum Normalen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht 1,0, kaum 0,9.

4. Die Änderung der alv. $CO_2$-Spannung nach Zuckergabe ist ebenso unregelmäßig und uncharakteristisch wie in der Norm.

5. Es wird die Schlußfolgerung gezogen, daß sich die Krebskachexie in bezug auf das Verhalten des R.Q. nach Zuckerzufuhr mit einer Inanition vergleichen, wenn nicht vielleicht erklären läßt.

## Literatur.

[1]) *Kraus, Fr.*, Über den Einfluß von Krankheiten, besonders von anämischen Zuständen auf d. resp. Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Med. **22**, 449. 1893. — [2]) *Kraus* u. *Chvostek*, Über den Einfluß von Krankheiten auf d. resp. Gaswechsel. Wien. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 31. — [3]) *Svenson, N.*, Stoffwechselversuche an Rekonvaleszenten. Zeitschr. f. klin. Med. **43**, 86. 1901. — [4]) *Magnus-Levy, A.*, Der Einfluß von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 177. 1906. — [5]) *Rolly, Fr.*, Über d. resp. Gaswechsel bei chronisch-anämischen Zuständen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**, 605. — [6]) *Wallensteiner, Eug.*, Untersuchungen über das Verhalten von Gesamtstoffwechsel und Eiweißumsatz bei Carcinomatösen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, 145. 1914. — [7]) *Chisholm*, The resp. exchange of mice bearing transplanted carcinoma. Journ. of pathol. a. bacteriol. **15**, 192. 1910. — [8]) *Cohnheim, O.* u. *E. Dungern*, Festschr. d. Eppend. Krankenhauses. Hamburg: Voss 1914, S. 33. — [9]) *Schmidt, A.*, Noordens Handbuch des Stoffwechsels, 2. Aufl. 1907. — [10]) *Müller, Fr.*, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 496. 1889. — [11]) *Klemperer, G.*, Untersuchungen über den Stoffwechsel und die Ernährung in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 581. 1889. — [12]) *Moraczewski*, Stoffwechselversuche bei Carcinom und Chlorose. Zeitschr. f. klin. Med. **33**, 385. 1897. — [13]) *Warburg, O.* u. *S. Miami*, Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. Klin. Wochenschr. 2, 776. 1923. — [14]) *Warburg, O.* u. *E. Negelein* u. *K. Posener*, Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. Klin. Wochenschr. **3**, 1062. 1924. — [15]) *Warburg, O.* Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Klin. Wochenschr, **4**, 534. 1925. — [16]) *Warburg, Wind, Negelein*, Stoffwechsel von Tumoren im Körper. Klin. Wochenschr. **5**, 829. 1926. — [17]) *Braunstein, A.*, Zur Frage des zuckerstörenden Vermögens der Krebszelle. Klin. Wochenschr. 788, 1924. — [18]) *Boas.* Carcinom und Diabetes. Berlin. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 11. — [19]) *Cori, F.* u. *T. Cori*, Journ. of. biol. chem. **65**, 397. 1925. — [20]) *Douglas, C. J.*, Journ. of physiol. **42**, Proc. physiol. soc. 1911. — [21]) *Douglas, C. G.* a. *J. G. Priestley*, Human Physiology. Oxford 1924. — [22]) *Holm, K.*, Über die Verbrennung reiner Kohlenhydrate im Organismus. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 43. 1923. — [23]) *Lusk, Gr.*, Metabolism after ingestion of dextrose and fat. Journ. of biol. chem. **13**, 27. 1912. — [24]) *Benedict, Fr.* a. *Th. Carpenter*, Food ingestion a. energy transformation with special reference to the stimulating effect of nutriments. Publ. of the Carnegie Inst. Wash. Nr. 261, 1918. — [25]) *Strauss, H.*, Über das Verhalten der Blutalkalescenz unter einigen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zeitschr. f. klin. Med. **30**, 317. 1896. — [26]) *Benedict, Fr.* a. *Th. Carpenter*, The metabolism. a. energy transformation of healty man during rest. Publ. of the Carnegie Inst. Wash. No. 126, X. 1910. — [27]) *Johansson*, Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel. Skandinav. Arch. f. Physiol. **21**, 1. 1908. — [28]) *Magnus-Levy, A.*, Die Kohlenhydrate im Stoffwechsel. Oppenheimers Handburch der Biochemie, 2. Aufl. Bd. 8, S. 338. 1925. — [29]) *Bernstein* u. *Falta*, Respiratorischer Stoffwechsel und Blutzuckerregulation. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 233. 1918. — [30]) *Cramer, W.* u. *J. Lockhead*, Der Glykogengehalt der Leber von Ratten mit malignen Neubildungen. Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. **86**, 302. — [31]) *Foerster, A.* u. *A. Forster*, Blutzuckerspiegel u. Carcinom. Klin. Wochenschr. **4**, 1540. 1925. — [32]) *Douglas, C. G.* a. *J. G. Priestley*, The regulation of the breathing after ingestion of sugar. Journ. of physiol. **59**, 30. 1924.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Rostock. — Professor Dr. *Hans Curschmann.*)

# Zur biologischen Wirkung der Bluttransfusion, besonders bei der perniziösen Anämie.

Von

Professor Dr. **Rudolf Stahl,**
Oberarzt der Klinik,
und
Dr. **F. Bachmann,**
Assistenzarzt der Klinik.

Mit 6 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 29. Mai 1926.)*

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Technik der Bluttransfusion in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht hat. Früher übertrug man kleinere und mittlere Mengen defibrinierten oder durch gewisse Zusätze ungerinnbar gemachten Blutes, das durch diese Behandlung mehr oder weniger körperfremd und bezüglich seiner biologischen Eigenschaften minderwertiger gemacht worden war. Seitdem die modernen Methoden von *Oehlecker*, *Percy*, *Beck* es gestatten, mittlere und große Blutmengen in fast unverändertem Zustand zu übertragen, und seitdem die serologischen Vorproben nach *Landsteiner-Moss* und *Nürnberger* einen großen Teil der Nebenwirkungen auszuschalten lehrten, sind die Transfusionen nutzbringender und fast gefahrlos geworden und kommen nun mehr und mehr allgemein in Aufnahme.

Nach jahrelangen, bis 1917 zurückreichenden Bemühungen des einen von uns (*R. Stahl*) verwendeten wir seit 2 Jahren die *Percy*sche in Deutschland durch *Nather* und *Ochsener* bekannt gewordene Methode, bei der das Blut aus der Spendervene in einen 700 ccm fassenden, innen ausparaffinierten Glaszylinder hineingesogen wird. Der Zylinder ist unten mit einem spitz zulaufenden Auslauf versehen, der direkt in die Vene eingeführt wird. Ist die erforderliche Menge Blutes entnommen, so wird der Apparat aus der Spendervene entfernt, die Öffnung mit dem Finger verschlossen und dann in die Empfängervene in gleicher Weise eingeführt. Da vor der Blutentnahme etwas Paraffinum liquidum angesogen wird, das sich über das Blut schichtet, bleibt dieses,

solange es außerhalb der Blutgefäße ist, rings von Paraffin umgeben; jede Berührung mit Glas, Metall, Schläuchen sowie Beimengungen von NaCl oder gerinnungshemmenden Lösungen werden vermieden, das Blut gelangt in denkbar unveränderter Form in den Kreislauf des Empfängers. Um in Fällen gut sichtbarer Venen deren operative Freilegung zu sparen, konstruierte der eine von uns eine Metallkanüle[1]), die mittels einer Manschette mit dem Auslauf des Glaszylinders verbunden, durch einen Gummischlauch befestigt und in Zusammenhang mit dem Zylinder paraffiniert wird. Die Kanüle muß genügend weit sein, um einen raschen Zu- und Abfluß des Blutes zu gestatten. Um ihre Einführung durch die Haut hindurch in die Vene zu ermöglichen, wurde sie mit einer ca. 1 cm langen dünnen Führungsnadel, in die die Spitze der Kanüle ausläuft, versehen. Mit dieser punktiert man zunächst die Vene. Ist dies gelungen, so schiebt man die Kanüle einfach in der Richtung des Venenverlaufes vor und befindet sich im Venenlumen, so daß das Blut in starkem Strom hervorschießt. Die Methode wurde eingehend anderorts von dem einen von uns beschrieben[2]); stets müssen der Transfusion serologische Vorproben, am einfachsten mittels des *Hämotests*[3]), vorangehen.

Bei dieser Methode wird das Blut so schonend behandelt, daß Reaktionen durch Zellzerfallsprodukte vermieden werden. Einen Beweis hierfür bildet das Fernbleiben von klinischen Reaktionen sowie das Ausbleiben von Leukocytosen, wie unsere bereits anderwärts dargelegten Beobachtungen in Übereinstimmung mit *Bürgers* früheren Untersuchungen ergaben. Die Leukocytenzahlen bleiben praktisch vor und nach der Transfusion unverändert. Es steht demnach hier die Substitutionstherapie im Vordergrund unter praktisch maximalem Zurücktreten der Stimulationstherapie.

*Morawitz* hält Reaktionen mit Fieber und Schüttelfrost sogar für erwünscht für den Erfolg. Daß sie bei ihm häufiger vorkommen, ist nicht verwunderlich, da er es für unwesentlich hält, ob direkte oder indirekte Methode, Zitratblut oder defibriniertes Blut angewendet wird. Die Methoden, welche dem zu überführenden Blut große chemische oder mechanische Läsionen setzen, werden naturgemäß einem schnelleren Abbau des denaturierten Blutes förderlich sein und die Komponente der prozentualen Proteinkörperwirkung mehr in den Vordergrund treten lassen. Unsere schonende Methode gab uns nur in ganz vereinzelten Fällen, solange wir uns noch in die Methode einarbeiteten, Gelegenheit, Schüttelfröste zu beobachten. Wir suchten sie geflissentlich zu vermeiden und waren gerade mit den Wirkungen möglichst „reaktionslosen" Verlaufs, der höchstens am folgenden Tage etwas Temperaturerhöhung zeigte, zufrieden. Gleichzeitig ergeben sich hieraus einfachere Versuchsbedingungen, wenn man Beobachtungen über das Schicksal des eingeführten Blutes und die Wirkungen aufs Knochenmark usw. beabsichtigt.

[1]) Med. Warenhaus Arminia, Rostock.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 46, S. 1952.

[3]) Fa Ruete Enoch, Hamburg.

Die *sofortige* Wirkung der Transfusion ist eine Zunahme von Hämoglobin und Erythrocyten, die durch eine Zunahme auch der Trockensubstanz des Gesamtblutes bestätigt wird. Man möchte geneigt sein, diese Vermehrung der Formbestandteile ausschließlich durch die von außen hineingekommenen zu erklären. Dem scheint jedoch nicht so zu sein, wie neben anderen folgender Fall zeigt:

*Tabelle 1.*
T. 31 Jahre, beginnende perniz. Anämie.

| Datum | Hämoglobin | Erythrocyten Millionen | Leukocyten | Neutroph. Lympho. |
|---|---|---|---|---|
| 15. V. | 74 | 3,460 | 3822 | 52:40 |
| 22. V. | Transfussion 500 ccm | | | |
| 23. V. | 122 | 5,480 | 8600 | 66:20 |
| 3. VI. | 102 | 3,456 | 9300 | 52:40 |
| 13. VI. | 85 | 3,210 | 4500 | — |

Die Transfusion wurde hier mit etwas weniger strenger Indikationsstellung bei beginnender perniziöser Anämie mit noch ziemlich gutem Blutbefund vorgenommen. Es trat eine Hämoglobinzunahme von 74% auf 122% ein und eine solche der Erythrocyten von 3,4 auf 5,4 Millionen. Es ist wohl kaum denkbar, daß durch Hinzufügen von $^1/_2$ l Blut allein die Blutmenge dieses Menschen fast verdoppelt wird.

Machen wir uns in grob überschlagender Weise einmal klar, wie durch die überführte Blutmenge sich das Blutbild gestalten müßte etwa in der Annahme, daß die Gesamtblutmenge 5 l betrüge. Das transfundierte Blut enthalte 100% Hämoglobin, 5 Millionen Erythrocyten. Werden davon 500 ccm transfundiert, so werden diese, wenn beim Empfänger auch eine Blutmenge von ca. 5 l angenommen wird, auf 5000 ccm, also das Zehnfache verdünnt. Das gäbe eine Vermehrung um 10% Hämoglobin und 500 000 Erythrocyten.

Die Tabelle 2 zeigt die in einigen Fällen in dieser Weise errechneten und die wirklich gefundenen Werte.

Wir stellen hier in einigen Fällen eine ziemliche Übereinstimmung der grob errechneten und der tatsächlichen Zunahmen fest, in andern ein erhebliches Abweichen. Über die großen Fehlergrenzen dieser Art der Berechnung sind wir uns selbstverständlich klar, deshalb können auch nur die größten Ausschläge Beachtung finden. Dabei fällt aber doch auf, daß z. B. in Fall 1 bei der zweiten mit Schüttelfrost und Leukocytose einhergehenden Transfusion die Erythrocytenzunahme hinter den errechneten Werten zurückbleibt, während die Hämoglobinzunahme noch immer eine höhere als errechnet ist. Auch in Fall 2 bleibt die Erythrocytenzahl um die Hälfte hinter der errechneten zurück.

*Tabelle 2.*

| | Hämoglobin | | Erythrocyten Millionen | | Hgl.-Zunahme | | Erythro.-Zunahme | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | vorher | nachher[2]) | vorher | nachher[2]) | tatsächlich | errechnet | tatsächlich | errechnet |
| *Fall 1* I. Transf. 500 ccm | 25 | 40 | 0,925 | 1,616 | 15 | 10 | 690 000 | 500 000 |
| II. Transf. 350 ccm (Schüttelfrost) | 50 | 61 | 1,652 | 1,729 | 11 | 7 | 77 000 | 350 000 |
| *Fall 2* 500 ccm | 20 | 30 | 0,788 | 1,048 | 10 | 10 | 260 000 | 500 000 |
| *Fall 3* 400 ccm | 15 | 30 | 0,62 | 1,120 | 15 | 8 | 500 000 | 500 000 |
| *Fall 4*[1]) 500 ccm | 74 | 122 | 3,46 | 5,48 | 48 | 13 | 2 020 000 | 800 000 |

Es ist schon früher aufgefallen, daß die Erythrocytenzunahme gelegentlich nicht den Erwartungen entsprach. *Hempel* fand einige wenige Male weder klinisch eine objektive Besserung noch zahlenmäßig eine Verbesserung des Blutstatus durch die Transfusion, ohne daß sich Zeichen eines Erythrocytenzerfalls fanden. Wo das Blut geblieben war, erschien völlig unklar. Alle chemischen Untersuchungen des Harns auf Gallenfarbstoffe, auch die Bilirubinbestimmung im Blutserum ließen ihn im Stich. Er führt *Halbertsama* an, der in einigen Fällen sogar eine Verminderung nach seinen Transfusionen beobachtete. Ein solcher Fall ist uns allerdings bei genauer Kontrolle nie begegnet.

Diese Divergenzen sind wohl zum Teil durch sofort einsetzende Flüssigkeitsverschiebungen zu erklären. Solche müssen ja auch eintreten, denn der Körper wird natürlich das Bestreben haben, die tatsächliche Zunahme des Gesamtblutvolumens auszugleichen, es wird dieses Plus an Flüssigkeit durch Wasserabstrom ins Gewebe und durch die Nieren ausgeglichen werden. Daß aber dieser Erklärungsversuch nur einen Teil der Divergenzen zwischen errechneten und tatsächlichen Zunahmen erfaßt, darauf weist die Tatsache hin, daß hier Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen nicht immer parallel verlaufen, daß im Gegenteil gelegentlich die Hgl.-Zunahme die errechneten Werte übertrifft, die Erythrocytenzunahme weit hinter ihnen zurückbleibt. Meist steigen ja beide über die errechneten Werte. Dabei ist in der Regel die Hgl.-Zunahme relativ noch größer als die der Erythrocyten, was auch durch ein Ansteigen des Färbeindex (F.I.) zum Ausdruck kommt. Die wenigen hier angeführten Stichproben stellen nur Beispiele dar, die beliebig vermehrt werden können.

[1]) Der Spender litt an einer Polyglobulie, Hgl. 130%, E. 8 000 000.

[2]) Am nächsten Tage.

Daß der stärkere Hämoglobinanstieg als günstiges Zeichen zu bewerten ist, zeigt folgender interessante Fall sich akut verschlechternder p. A.

Tabelle 3. *Frau F., 45 J. alt.*

| Datum | Hämoglobin % | Erythrocyten | F.I. |
|---|---|---|---|
| 12. XII. 1925 | 39,5 | 2 408 000 | 0,8 |
| 14. XII. 1925 | 32,6 | 1 825 000 | 0,9 |
| 15. XII. 1925 | 28,0 | 1 430 000 | 1,0 |
| | Transfusion 700 ccm | | |
| 15. XII. 1925 | 53,4 | 1 870 000 | 1,4 |
| 17. XII. 1925 | 64,6 | 2 324 000 | 1,4 |

In diesem Falle verschlechterte sich der Blutbefund von Tag zu Tag, dabei betrug der Färbeindex anfangs 0,8. Nach der Transfusion, die eine glänzende Remission herbeiführte, stieg der Färbeindex auf 1,4, wobei das Spenderblut nur einen Färbeindex von 1,0 zeigte. Dieser Fall zeugt übrigens auch gegen die von *Zadeck* ausgesprochene Ansicht, daß die Transfusion nur in den Fällen helfen könne, wo schon spontan eine Remission im ersten Beginne sei.

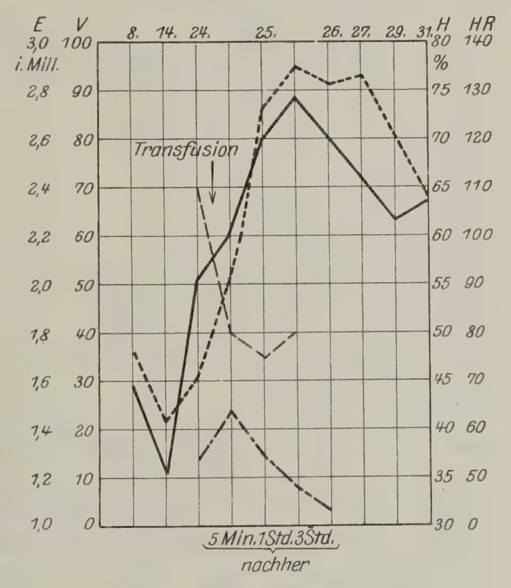



Abb. 1. Frau L.

——— Hglb.-% Korrig. ------ Erythrocyten in Mill.
– – – – Hglb.-Resistenz. –•–•– Vitalfärbnng.

Ganz besonders hinweisen muß man aber hier auf Fall 4 der Tab. 2, der bei dieser überraschenden Zunahme der Blutwerte in unserm Material allerdings vereinzelt dasteht. Hier übertrifft die tatsächliche Zunahme die errechneten Werte um das Drei- bis Vierfache, also muß aus irgendwelchen Organen die 3fache Erythrocytenmenge, als durch Transfusion überführt wurde, in das Gefäßsystem ausgeschüttet worden sein, d. h. die Erythrocyten von ca. 1500 ccm Blut, so daß des Patienten Blutmenge im Kreislauf fast verdoppelt wurde! Hier kann also nur ein sofort ein-

setzender Reiz auf das erythropoetische System im Spiele sein, der zur Ausschwemmung so gewaltiger Blutkörperchenmengen führte. Beiläufig nur sei bemerkt, daß wir hier die Zahlen innerhalb 3—4 Wochen auf die Anfangswerte zurückgehen sahen.

Das macht uns darauf aufmerksam, daß selbst innerhalb der ersten Stunden nach der Transfusion die günstige Wirkung nicht allein der zugeführten Blutmenge rein im Sinne der Substitution zuzuschreiben ist, sondern daß meist *sofort* regulatorische Organe seitens des Körpers

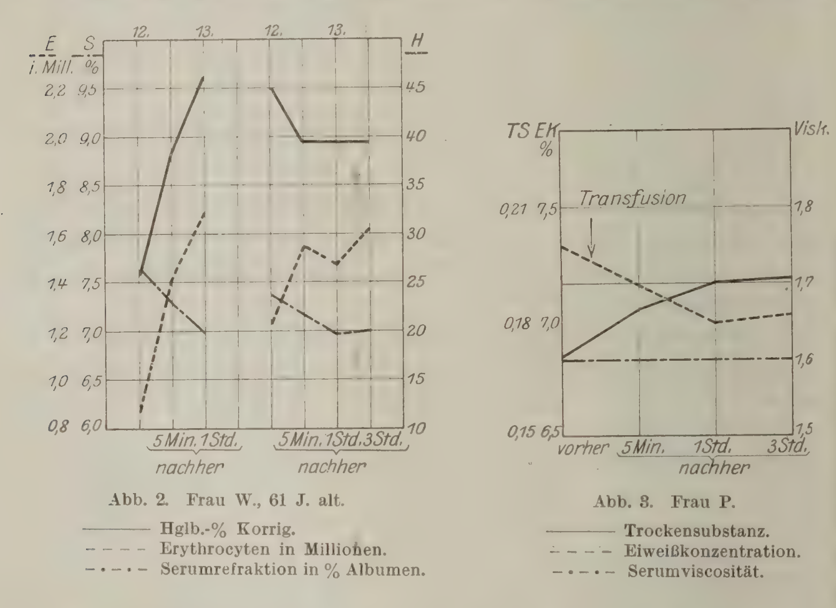



**Abb. 2. Frau W., 61 J. alt.**

——— Hglb.-% Korrig.
– – – – Erythrocyten in Millionen.
– • – • – Serumrefraktion in % Albumen.

**Abb. 3. Frau P.**

——— Trockensubstanz.
– – – – Eiweißkonzentration.
– • – • – Serumviscosität.

in Bewegung gesetzt werden, die durch einen Reiz auf das Erythrocytensystem wirken.

In diesem Sinne sprechen weitere Untersuchungen, die ergeben, daß innerhalb der nächsten Stunden nach der Blutüberführung ein weiterer Anstieg der roten Formbestandteile einsetzt (Abb. 1), wie das schon von *Bürger* und *Weicksel* kurz erwähnt wird. Es besteht nun die Möglichkeit, daß eine solche weitere Vermehrung der roten Blutkörperchen uns vorgetäuscht wird durch eine Eindickung des Blutes infolge eines Flüssigkeitsabstromes in die Gewebe. Das ist jedoch offenbar nicht der Fall, denn spezielle Untersuchungen ergaben als immer wiederkehrende Gesetzmäßigkeit, daß gleichzeitig nicht eine Eindickung, sondern eine *Verdünnung des Blutes* statthat, die in einer *Verminderung der Serumrefraktion* ihren Ausdruck findet (Abb. 2). Trotzdem nimmt, wie wir sehen, die Zahl der Formbestandteile und auch die Trockensubstanz des Gesamtblutes weiter zu (Abb. 3).

*Tabelle 4.*

| | Hgl. | Erythro. | Trocken-subst. | Viscosität | Serum-refraktion |
|---|---|---|---|---|---|
| *Fall 1. W.* | | | | | |
| Vor Transfusion | 52,1 | 1,45 | 0,212 | 1,6 | 8,128 |
| 1 Stde. nach Transfusion | 60,4 | 1,93 | 0,223 | 1,7 | 7,912 |
| 4 Stdn. nach Transfusion | 60,4 | 2,11 | 0,246 | 1,7 | 7,588 |
| *Fall 2. Sch.* | | | | | |
| Vor Transfusion | 34,0 | 1,04 | 0,234 | 1,7 | 7,632 |
| 5 Min. nach Transfusion | 39,5 | 1,448 | 0,248 | 1,7 | 7,632 |
| 1 Stde. nach Transfusion | 39,5 | 1,09 ? | 0,256 | — | — |
| 3 Stdn. nach Transfusion | 39,5 | 1,37 | 0,268 | — | — |
| *Fall 3. P.* | | | | | |
| Vor Transfusion | 25,6 | 0,72 | 0,168 | 1,6 | 8,37 |
| 6 Min. nach Transfusion | 39,5 | 1,38 | 0,172 | 1,6 | 7,37 |
| *Fall 4. Pr.* | | | | | |
| Vor Transfusion | 45,5 | 1,22 | 0,171 | 1,6 | 7,35 |
| 5 Min. nach Transfusion | 39,5 | 1,55 | 0,183 | 1,6 | 7,14 |
| 1 Stde. nach Transfusion | 39,5 | 1,48 | 0,19 | 1,6 | 6,98 |
| 3 Stdn. nach Transfusion | 39,5 | 1,62 | 0,191 | 1,6 | 7,07 |
| *Fall 5. E.* | | | | | |
| Vor Transfusion | 46,5 | 1,76 | 0,257 | 1,7 | 6,186 |
| 4 Min. nach Transfusion | 63,2 | 2,05 | 0,277 | 1,5 | 6,228 |
| $1^1/_2$ Stdn. nach Transfusion | 67,3 | 2,57 | 0,289 | — | — |

Die in Tab. 4 aufgeführten Viscositäts- und Refraktionszahlen weisen daraufhin, daß eine nennenswerte Veränderung des Quellungszustandes des Serumeiweißes nicht in Frage kommt.

Ob die somit vom Empfänger selbst in das Gefäßsystem ausgeschwemmten Erythrocytenmengen aus dem Knochenmark stammen oder aus anderen Organen des Körpers, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Die neuesten Untersuchungen von *Barcroft* über die Milz als blutbewahrendes Organ, das bei Aderlässen sein Volumen auf einen Bruchteil reduzieren kann, lassen auch hier an eine Mitwirkung der Milz denken.

Das durch die Transfusion übertragene Blut übt also auf die Blutbildungs- und -bewahrungsstätten einen starken Reiz aus, der von der Stimulation durch Zellzerfallsprodukte strengstens zu unterscheiden ist.

Die *Dauerwirkung* der Transfusion speziell bei der perniziösen Anämie gestaltet sich nun folgendermaßen. In den nächsten 8—14 Tagen nach der Blutübertragung findet sich regelmäßig ein geringer Rückgang der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, dem dann erst ein weiterer zur Remission führender Anstieg folgt (Abb. 4).

Es erhebt sich die Frage, wie dieser vorübergehende Rückgang zu erklären ist. Einen Anhaltspunkt gibt uns die Verfolgung des Verhaltens der *vitalfärbbaren Erythrocyten.*

Wir verwandten die Methodik von *Widal, Abrami* und *Brulé*[1]): In einem Reagensgläschen mischt man 2 ccm einer $1^1/_2$ proz. Kaliumoxalatlösung in Aqua dest. (besser als 0,9 proz. NaCl-Lösung, wie angegeben!) mit einem Tropfen Polychrom-Methylenblau von *Unna*; 5 Tropfen Blut läßt man vom Finger in diese Lösung fallen. Nach 10 Minuten zentrifugiert man und stellt vom Bodensatz ein Trockenpräparat her. Die Erythrocyten sind schwach blau, die Tüpfelung ist dunkelbraun, bisweilen sieht man Körnchen, bisweilen auch Stäbchen, so daß der französische Name „Substance granulo-filomenteuse" gut geprägt ist.

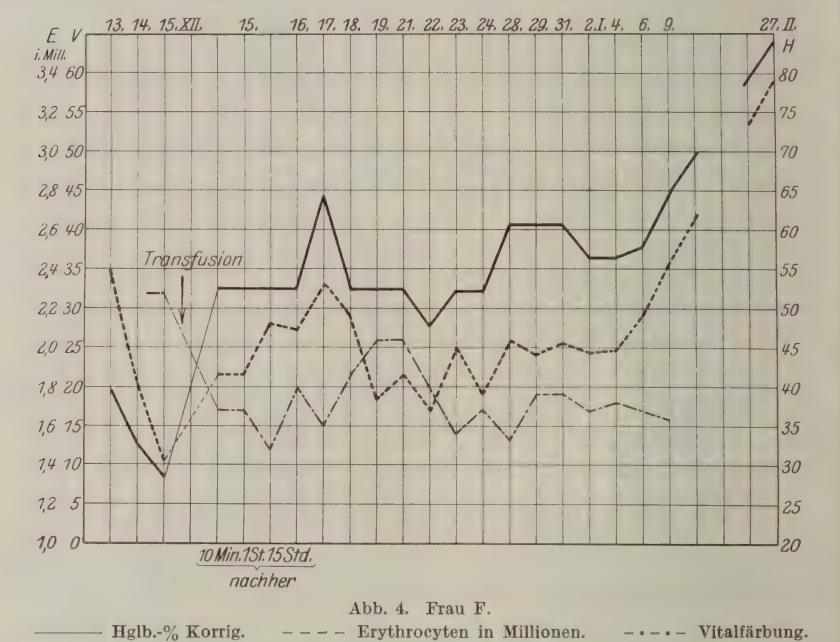



Abb. 4. Frau F.

——— Hglb.-% Korrig. – – – – Erythrocyten in Millionen. – • – • – Vitalfärbung.

Nach *Nägeli* ist die klinische Bedeutung der vital-granulären Erythrocyten größer, als lange Zeit angenommen wurde. Im normalen Blut enthält 1—2%, nach *Nägeli* 1—2‰, der Roten die vital färbbare Struktur. Das zahlreiche Auftreten dieser Formbestandteile im Blut ist nach *Nägeli* das sicherste und früheste Zeichen einer reaktiven Überfunktion des Markes, so daß damit eine feine quantitative Beurteilung dieser biologischen Vorgänge gegeben ist.

Bei der perniziösen Anämie sind die vital färbbaren Erythrocyten bekanntlich meist vermehrt, entsprechend der erhöhten Tätigkeit des Knochenmarks. Wir sehen nun, daß der Transfusion stets sofort ein

[1]) *Roessingh*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 371.

erheblicher Rückgang der vital gefärbten roten Blutkörperchen folgt, den man auf die Beimengung des an Vitalfärbbarkeit armen Spenderblutes beziehen kann. In den *nächsten Stunden und Tagen* nimmt dieser *Rückgang weiter zu* (Abb. 4). Daraus kann man den Schluß ziehen, daß das Knochenmark nach der Transfusion die übereilte Ausschwemmung jugendlicher, noch unreifer Erythrocyten für einige Zeit einstellt.

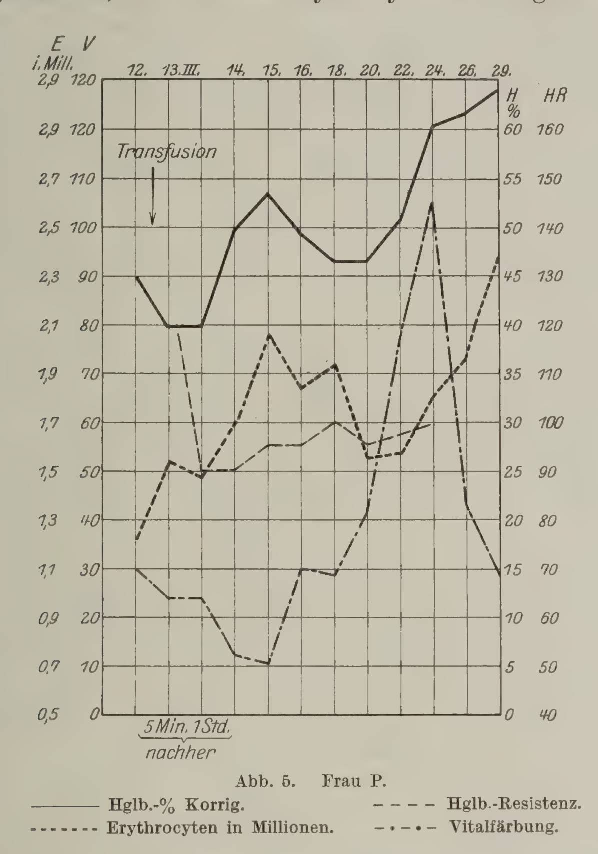



Abb. 5. Frau P.

——— Hglb.-% Korrig. – – – – Hglb.-Resistenz.
- - - - - - Erythrocyten in Millionen. – • – • – Vitalfärbung.

Es setzt also eine Schonzeit für das Knochenmark ein, innerhalb der es Reservekräfte sammeln kann. Tritt dann allmählich ein Verbrauch der übergeführten Erythrocyten ein — oben beschriebene vorübergehende Senkung der E.-Werte zeigt dies an —, so setzt dann das Knochenmark mit vermehrter Kraft ein; es steigen jetzt auch die Werte der vitalfärbbaren E. wieder an.

Dieser Anstieg erfolgt mitunter nach dem konstanten Tiefstand rasch vor oder gleichzeitig mit dem Anstieg der Roten (Abb. 5); mitunter sehen wir an einzelnen Tagen flüchtig einzelne hohe Zacken der

entsprechenden Zahlenwerte in der Kurve (Abb. 6). Beide Arten der Zunahme der Vitalfärbbarkeit kann man immer wieder beobachten, wie auch Übergänge zwischen ihnen[1]).

Eine ähnliche Bedeutung, wie der Vermehrung der vital färbbaren Erythrocyten, kommt auch der bei der p. A. beobachteten gesteigerten *Resistenz des Hämoglobins* gegenüber Natronlauge zu.

Dieses in neuester Zeit von *v. Krüger*, *Bischoff* und (an unserer Klinik) *Wörpel* genauer studierte Phämonen verspricht in Zukunft eine ähnliche Bedeutung zu erlangen wie das eben besprochene. Die Vorschrift entnehmen wir der Habilitationsschrift von *H. Bischoff*.

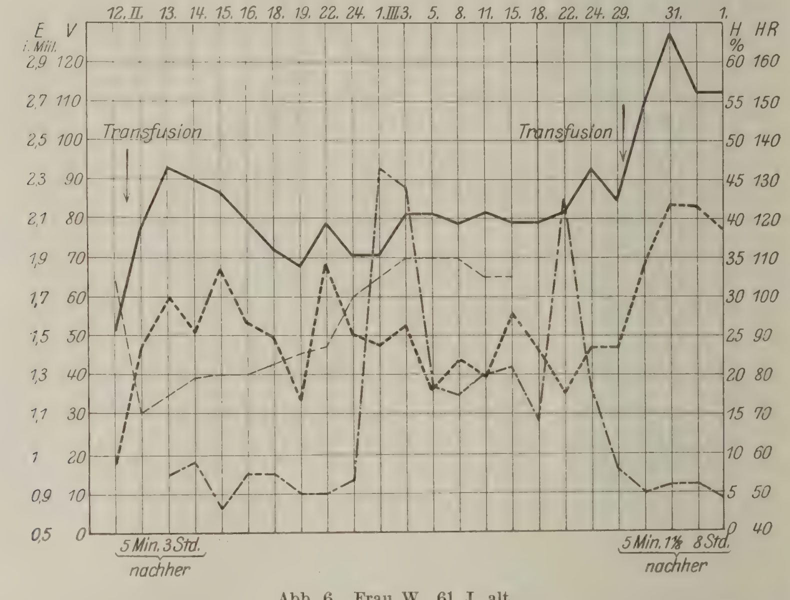



Abb. 6. Frau W., 61 J. alt.

———— Hglb.-% Korrig. – – – – Hglb.-Resistenz. - - - - - - - Erythrocyten in Millionen. – • – • – Vitalfärbung.

Man versetze etwa 1 ccm Blut mit 4—5 ccm Wasser, schüttle stark und filtriere durch einfaches Papierfilter, alsdann bestimme man den Hämoglobingehalt des etwa 20 proz. Blutfiltrates, indem man 0,1—0,12 ccm $^{n}/_{00}$-Salzsäure und 0,1 ccm Filtrat in das Hämometerröhrchen nach *Sahli* bringt, dieses Gemisch von Salzsäure und Blutfiltrat etwa 10 Minuten in ein Wasserbad von 50—60° stellt und nunmehr den Hgl.-Wert in der üblichen Weise bestimmt. Aus dieser Hämoglobinlösung stellt man sich eine 1 proz. Hgl.-Lösung zum Versuch her, indem man $\frac{100}{p}$ ccm der vorhandenen Hgl.-Lösung auf 20 ccm mit Wasser auffüllt; dabei ist mit $p$ der gefundene Hgl.-Gehalt bezeichnet. Hiervon werden 5 ccm mit 1 ccm

[1]) Für ihre Mitarbeit bei den zahlreichen Blutuntersuchungen haben wir besonders Fräulein *Schmidt* zu danken.

$^n/_4$-Natronlauge versetzt, gut geschüttelt und dann in den Trog vor den *Bürker*schen Universal-Spektral-Apparat gebracht. Die Zeit vom Zusetzen der Natronlauge bis zum Verschwinden der Absorptionsstreifen des normalen Hämoglobins gibt die Hgl.-Resistenz an. Die Untersuchungen müssen bei gleichbleibender Spaltbreite und Okulareinstellung bei Zimmertemperatur ausgeführt werden; als Lichtquelle wurde eine matte Birne von 60 Watt = ca. 80 Kerzen benutzt. Die Entfernung der Lichtquelle vom Spalt betrug 11 cm.

Die Untersuchungen von *Wörpel* ergaben in Übereinstimmung mit den anderen Autoren, daß die „Zersetzungszeit", also die Zeit, die vom Augenblick des Zusatzes der Natronlauge bis zum völligen Schwund der Oxyhämoglobinbänder im Spektrum verstreicht, 55—65 Sekunden beträgt. Er fand weiterhin, daß sich bei der perniziösen Anämie durchweg eine zum Teil erhebliche Erhöhung der Hämoglobinresistenz — im Gegensatz zu sekundären Anämien — nachweisen ließ. Offenbar besitzen die jugendlichen, noch unreifen Erythrocyten ein Hämoglobin, das der Zersetzung durch Lauge einen größeren Widerstand entgegensetzt.

Unsere Kurven (Abb. 1 sowie 4—6) zeigen, daß auch die Hgl.-R. nach der Transfusion erheblich zurückgeht, um erst nach ca. 10 Tagen wieder eine Zunahme aufzuweisen. Mit dem Verhalten der vital färbbaren Erythrocyten verglichen, sehen wir, daß deren Werte viel größeren Schwankungen ausgesetzt sind als die der Hgl.-R.; dabei deuten sie beide im gleichen Sinne auf die Schonung des Knochenmarks durch die Transfusion hin.

Mit unserem Resultat übereinstimmende Ergebnisse, nur auf einem anderen Wege gewonnen, lieferten die Untersuchungen *Bürgers*. Er verfolgte in 12tägigen Perioden vor und nach der Transfusion den Eiweißstoffwechsel. Z. B. ergab ihm eine 12tägige Zwischenperiode eine Eiweißausscheidung von 129,3 g Stickstoff, 12 Tage nach der Transfusion eine solche von 150,79 g, d. i. eine Mehrausscheidung von 21,49 g Stickstoff. Da aber 1700 ccm Blut mit 51 g N transfundiert wurden, so resultiert eine N-Retention von 30 g in Gestalt der parenteralen Einverleibung des Bluteiweißes. Es wird somit das Eiweiß des transfundierten Blutes im Körper zum größten Teil zurückgehalten. Demgegenüber ist es bekannt, daß *subcutane* Einverleibungen wie *parenterale* Eiweißinjektionen wirken und erhebliche *N-Ausscheidungen* herbeiführen (Serumversuche von *Friedemann* und *Isaac*). Ferner können bei Störungen, stärkeren Albuminurien, Hämoglobinurien erhebliche Eiweißverluste eintreten.

Zu anderen Schlußfolgerungen kommt *Weicksel*, der kurz nach der Transfusion eine Mehrausscheidung von N im Urin und Kot konstatiert, die 4 Tage anhält, ebenso eine solche der Harnsäure. Er glaubt, daß ein Teil der Blutkörperchen des Spenders als lebendige Zellen von dem Empfänger aufgenommen werden, und daß erst nach einigen Tagen

sämtliche Spenderblutkörperchen restlos zerstört worden sind. Die Überführung einer größeren Menge Blut wirke also zunächst als Ersatztherapie, die weitere Besserung sei Folge eines Reizes aufs Knochenmark.

Während diese beiden Autoren für ca. 14 oder wenigstens 3—4 Tage ein Erhaltenbleiben und eine Funktion des gespendeten Blutes annehmen, glaubt neuerdings *Kühl*, daß das Transfundat schon innerhalb 24 Stunden ausgeschieden werde und von einer längeren Substitution nicht die Rede sein könne. Er fand nämlich, daß in den 24 Stunden nach der Transfusion genau so viel mehr an Urobilin ausgeschieden wird aus dem Körper, als dem Hämoglobin des gespendeten Blutes entspricht.

Dabei erhebt sich zuerst die Frage, ob auch bei einer so schonenden Blutübertragung wie der unsrigen die gleiche vermehrte Farbstoffausscheidung im klinischen Versuch zu beobachten ist. Ferner, sollte dies der Fall sein, ist damit noch lange nicht gesagt, daß dies Mehr an ausgeschiedenem Farbstoff wirklich aus dem gespendeten Blut stammt. Vielmehr besteht die Möglichkeit, daß die Farbstoffabgabe aus irgendwelchen Rückständen schon zerstörter Erythrocyten herrührt, die evtl. als Material zur Neubildung Verwendung finden sollten, aber nun ausgeschieden werden entsprechend den eingeführten Blutmengen. Damit ließe sich also eine längere Lebensdauer der eingeführten Erythrocyten wohl vereinen, wie sie unsere Ausführungen wahrscheinlich gemacht haben, ebenso wie die der genannten und früherer Autoren. Neben den neuesten Untersuchungen von *Wildegans* sei hier besonders auch auf die von *Breitner* u. a. referierten Forschungen von *Ashby* und *Jewell* hingewiesen, die durch Prüfung mit Serum, das nur die gespendeten Erythrocyten agglutinierte, die letzteren noch lange im Empfängerblut nachweisen konnten. Nach ihnen geht ein Teil der gespendeten Erythrocyten sofort zugrunde, ungefähr um die 3. Woche zerfällt ein weiterer Anteil bei gleichzeitigem Einsetzen der Blutregeneration. Der Rest bleibt 4—6 Wochen am Leben. Die Autoren sprechen von einem Zugrundegehen in „Reprisen", eine Erscheinung, die als „periodische Elimination" bezeichnet wird. Wir sehen, daß diese Anschauungen recht gut mit unseren eigenen Ergebnissen in Einklang zu bringen sind.

Wenn wir hier als Dauerwirkung der Bluttransfusion einen später erfolgenden guten Anstieg von Hgl. und Erythrocyten feststellen, so muß auf frühere Untersuchungen kurz hingewiesen werden, die der eine von uns zusammen mit *Nagell* veröffentlichte. In einer Reihe von Fällen von Endocarditis lenta, die mit zunehmender Anämie einhergehen, wurden intravenöse Injektionen größerer Mengen von humanem Immunserum vorgenommen, die u. a. auch zu einer Besserung des Blutbefundes in den folgenden Wochen führt. Zwar kann man sich dies

als Folge einer Überwindung der schädlichen Einflüsse der Infektion denken, doch ist nicht ganz ausgeschlossen, daß auch das — übrigens stets reaktionslos vertragene — Serum selbst eine Anregung auf das Knochenmark ausübt.

*Zusammenfassung.*

1. Bei unserer Methode wird — im Gegensatz zu anderen — das Blut so schonend übertragen, daß Reaktionen durch Zerfallsprodukte vermieden werden. Beweis hierfür — abgesehen von dem Ausbleiben klinisch nachweisbarer Reaktionen— das *Ausbleiben von Leukocytosen*; die Leukocytenzahlen bleiben praktisch vor und nach der Transfusion unverändert. Hier steht also die Substitutionstherapie im Vordergrunde unter praktisch maximalem Zurücktreten einer Wirkung im Sinne der Stimulationstherapie.

2. *Sofortige Wirkung der Transfusion.* a) *Zunahme von Hämoglobin und Erythrocyten*, bestätigt durch Zunahme der Trockensubstanz des Blutes; b) *innerhalb der nächsten 3—24 Stunden pflegt der Hämoglobin- und Erythrocytengehalt weiter anzusteigen* (ebenso wie die Trockensubstanz); c) gleichzeitig senkt sich meist der Serumeiweißgehalt, ein Beweis, daß die Erythrocytenzunahme nicht durch Wasserabstrom in die Gewebe bedingt wird, sondern *durch Ausschwemmung weiterer Erythrocyten aus gewissen Reservoiren* (Knochenmark?, Milz?) auf den Transfusionsreiz hin.

3. *Dauerwirkung der Transfusion.* a) In den nächsten 8—14 Tagen nach der Transfusion setzt ein *geringer vorübergehender Rückgang* der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte ein, dem dann erst der Anstieg mit Übergang in die *Remission* folgt. In Fällen schlechter Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks kann eine 2. und evtl. 3. Transfusion notwendig werden. b) Die bei der perniziösen Anämie vermehrten, *vital färbbaren Erythrocyten* zeigen nach der Transfusion wesentlich geringere Werte. Diese gehen in den folgenden Tagen noch weiter erheblich zurück und pflegen sich auf relativ niedrigen Zahlen zu halten bis zum Einsetzen der Remission. Einzelne stärkere Anstiege, die mit besonders gutem subjektivem Befinden einherzugehen pflegen, weisen auf regeneratorische Vorgänge im Knochenmark hin. c) Auch die Werte der *Hämoglobinresistenz*, die bei der p. A. wesentlich gesteigert sind, gehen sofort nach der Transfusion und in den folgenden Tagen weiter erheblich zurück. d) Die Vorgänge unter b) und c) weisen daraufhin, daß die Zuführung des Blutes durch die Transfusion eine *Schonung des Knochenmarks* herbeiführt, so daß dieses zunächst nicht notwendig hat, jugendliche Formen (die zahlreiche, vital färbbare Erythrocyten und eine gesteigerte Hgl.-Resistenz aufweisen) auszuwerfen. Diese Schonung des Knochenmarks hält so lange an, bis das zugeführte Blut nach

1—3 Wochen verbraucht ist. In der Zwischenzeit hat das Knochenmark in vielen Fällen die Kraft gewonnen, von sich aus die Remission herbeizuführen.

## Literatur.

*Bischoff, H.*, Hämoglobinresistenz. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **48**. — *Bürger*, Therap. Halbmonatshefte 1921, Heft 14, S. 429. — *Barkroft*, Ref. Klin. Wochenschr. 1925, Heft 36, S. 1740. — *Friedemann* u. *Isaac*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **4**, 830. 1907. — *Kühl, G.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**. 1925. — *Morawitz*, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 2080 u. 1907, S. 767. — *Nather* u. *Ochsner*, Wien. klin. Wochenschr. **39**, 687. 1923. — *Weicksel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 1543. — *Wörpel*, Hämoglobinresistenz. Med. Klinik 1925. — *Wildegans, H.*, Arch. f. klin. Chir. **136**. 1925. — *Stahl, Rudolf*, Münch. med. Wochenschr. **46**, 1952—1954. 1925. — *Stahl, Rudolf*, Fortschr. d. Therapie, April 1926, Heft 7. — *Stahl, Rudolf*, u. *Nagell*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 50.

Ausführliche Literatur in den zusammenfassenden Schriften:

*Küttner*, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Chir. April 1924; Arch. f. klin. Chir. **133**, 360. — *Laqua*, K., u. *F. Liebig*, Ergebn. d. Chir. u. Orthop. **18**, 63—238. 1925. — *Hempel, E.*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **132**, Heft 1. — *Breitner*, Die Bluttransfusion. Wien 1926.

(Aus der internen Abteilung des Budapester St. Stephan-Spitals. — Primarius K. ung. Obermedizinalrat Univ.-Doz. Dr. *Arthur Hasenfeld.*)

# Proteintherapie und vegetatives Nervensystem.

Von

**Dr. Stefan Kolos und Dr. Franz Pajor.**

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 19. August 1926.)*

Das vegetative Nervensystem hat sich seit einigen Jahren in unseren ätiologischen und therapeutischen Überlegungen eine bedeutende Rolle errungen. *Eppinger* und *Hess* begründeten in ihren im Jahre 1910 erschienenen Publikationen die Lehre der *Vagotonie* und *Sympathicotonie* und lenkten damit die Aufmerksamkeit der Kliniker auf das vegetative Nervensystem. Es hat sich aber bald gezeigt, daß die Lehre von den beiden, laut der *Eppinger-Hess*schen Definition einander vollkommen entgegengesetzten Zuständen (Sympathicotonie und Vagotonie) in ihrer originellen Formulierung nicht völlig haltbar sei. Sowohl unter physiologischen, wie auch unter pathologischen Umständen sehen wir die Symptome der Sympathicotonie und die der Vagotonie in buntem Wechsel nebeneinander. Welches der beiden vorübergehend oder dauernd in Vordergrund tritt, hängt von zahlreichen Faktoren ab, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen.

Die wichtigsten Methoden zur Untersuchung des vegetativen Nervensystems sind die folgenden: Das *Aschner*sche Bulbusdruckphänomen (Pulsverlangsamung nach Bulbusdruck), die *Löwi*sche Reaktion (2 bis 3 Tropfen 1 prom. Adrenalinlösung in den Konjunktivalsack, falls positive Reaktion, Mydriasis) und endlich die Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit, die besonders in ihrer *Csépai*schen intravenösen Form eine ausgezeichnete Methode darstellt.

Viele Autoren befaßten sich mit der Erforschung jener Faktoren, von denen die Adrenalinempfindlichkeit (A.E.) abhängig ist. Die bisherigen Resultate dieser Forschungen haben ergeben, daß die A.E. beeinflußt wird: 1. Durch den Zustand des vegetativen Nervensystems, 2. durch das Inkretsystem, 3. durch das Elektrolytensystem. Unter „Zustand des vegetativen Nervensystems“ wollen wir sowohl dessen anatomischen wie auch funktionellen Zustand verstehen. Das Inkret-

system wirkt auf die A.E. durch Änderung des hormonalen Gleichgewichtes, das Elektrolytensystem hauptsächlich durch die absolute und relative Menge der Ca, K- und H-Ionen. Diese 3 funktionell miteinander eng zusammenhängenden Systeme werden unter dem Namen „vegetatives System“ zusammengefaßt (*Kraus*). Neben den obigen Faktoren wird die A.E. noch durch andere Variationen in der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit beeinflußt, so hauptsächlich durch den Blutzuckerspiegel (*Billigheimer*, *Csépai*). Die A.E.-Reaktion ist ein Indicator, welcher uns die im vegetativen System eintretende Veränderungen anzeigt. Wenn einer der zahlreichen Faktoren welche das vegetative System bilden, eine Änderung erfährt, wird auch die A.E. verändert, falls die Änderung im vegetativen System durch eine entgegengesetzt wirksame Verschiebung einer der obengenannten Faktoren nicht zugleich kompensiert wurde.

Die Aufgabe unseres vorliegenden Aufsatzes war die Wirkung der parenteral eingeführten Heteroproteine auf das vegetative System zu prüfen. Die Proteintherapie wird bei den verschiedensten Krankheitsprozessen angewandt. Diese vielseitige therapeutische Anwendungsmöglichkeit erweckte das Interesse sowohl der Theoretiker als auch der Kliniker für die nach der Proteininjektion beim Menschen oder im Tierversuch eintretenden Wirkungen. Wir wollen nur die wichtigsten Resultate dieser überaus zahlreichen Untersuchungen hier kurz erwähnen: Nach der Proteininjektion tritt Fieber auf, die Pulszahl wird erhöht, der Blutdruck und das Blutbild zeigen Abweichungen von der Norm; die Blutgerinnungszeit nimmt ab durch Vermehrung des Fibrinogengehaltes, der Blutzuckerspiegel und der Titer der vorhandenen Normalagglutinine werden erhöht, die Blutkörperchensenkung zeigt eine Beschleunigung, die phiyskalisch-chemische Struktur der Blutflüssigkeit wird verändert. Kaninchen vertragen nach Proteininjektion an sich tödliche Strychnindosen ohne besondere Erscheinungen, hingegen nimmt die Toxizität des Phenols zu. Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit der Einwirkung der Proteininjektion auf das vegetative System. *Freund* und *Gottlieb* sahen beim Versuchstier nach Proteininjektionen und darauffolgender Pilocarpininjektionen einen intensiveren und länger dauernden Speichelfluß eintreten, Adrenalininjektion verursachte eine größere Erhöhung des Blutdruckes und Blutzuckerspiegels, und die intracutan gesetzte Adrenalinquaddel wurde durch vorherige parenterale Proteinzufuhr bedeutend vergrößert. Nach Heteroproteininjektion konnten (*Rosenthal* und *Holzer*) durch Instillation einiger Tropfen $^1/_4$ prom. Adrenalinlösung ins Kaninchenauge Mydriasis hervorrufen, hingegen blieb die Pupillenweite bei nicht vorbehandelten Tieren sogar nach Einträufelung einer 1 prom. Lösung unbeeinflußt. Beim Menschen konnten die genannten Autoren seltener das Positiv-

werden der *Löwi* schen Reaktion beobachten, an Typhusrekonvaleszenten und Ruhrkranken fanden sie aber öfters Pupillenerweiterung nach Adrenalineinträufelung als Ausdruck der Erschütterung des vegetativen Nervensystems durch die energische Heteroproteinwirkung der Infektion Dieselben Autoren injizierten Patienten Thyphusvaccine, und als der Agglutinintiter seinen maximalen Wert erreichte, injizierten sie 0,001 g Adrenalin subcutan und sahen danach eine weitere rapide Erhöhung, oder gaben 0,01 g Pilocarpin subcutan und sahen ein deutliches Absinken des Agglutininspiegels. Aus diesen Versuchen folgt einerseits, daß die Agglutininkurve durch das vegetative Nervensystem beeinflußt wird, anderseits, daß die Proteininjektion eine sympathicotonische Umstimmung des vegetativen Nervensystems hervorruft. *B. O. Přibram* untersuchte bei 2 Ulcuskranken die A.E. vor und 24 Stunden nach der Novoproteininjektion und fand sie nach der Injektion bedeutend vermindert. Demgegenüber sahen *Freund* und *Gottlieb* Erhöhung der A.E. nach Proteininjektion und nach *Csépai* udn *Sümegis* Beobachtungen blieb die A.E. Ulcuskranker unverändert.

Unsere Untersuchungen führten wir bei 26 Patienten aus, von denen 9 chronische Arthritis, 5 subcute Arthritis, 1 Neurasthenie, 1 Tabes dorsalis, 3 Hyperacidität, 7 Ulcus ventriculi respektive duodeni hatten. Die Patienten erhielten insgesamt 155 Proteininjektionen, und zwar 28 Milch-, 13 Yatren-Casein-, 42 Novoprotin-, 16 Actoprotin- (Chinoin) und 16 Schwefelölinjektionen. (1% Sulf. präcip. in Olivarum suspendiert; wird wegen seiner analogen Wirkung zu den Herteoproteinen gezählt.) Wir prüften die A.E. 239 mal. In einigen Fällen erhielt derselbe Patient verschiedenartige Proteininjektionen um dadurch die evt. Wirkungsunterschiede der einzelnen Proteinpräparate prüfen zu können. Vor dem Beginn der Proteinkur wurde die A.E. während 2—3 Tagen zu verschiedenen Tageszeiten mehrmals bestimmt, und nur diejenigen Patienten wurden in diese Versuchsreihe aufgenommen, bei denen die wiederholten A.E.-Bestimmungen höchstens 1—2 mm Hg-Differenz untereinander zeigten. Die vor der Proteinkur derart mehrfach nachgeprüfte A.E.-Kurve wollen wir der Kürze halber weiterhin „Anfangskurve“ nennen (s. 1., 2., 3. Abb., Kurve „A“), mit dieser werden wir die nach Proteininjektionen erhaltene A.E.-Kurven vergleichen um die Wirkung der Heteroproteinzufuhr auf das vegetative System festzustellen. Die A.E.-Prüfungen haben wir nach *Csépais*-Methode ausgeführt: Blutdruckmessung, 1 : 100 mg (0,00001) Adrenalin intravenös, nachher alle 15 Sekunden Blutdruckmessung bis zum Erreichen des Anfangsblutdruckwertes. Bei normalen Fällen beträgt die maximale Blutdruckerhöhung 7—21 mm Hg ca. 45 Sekunden nach der Adrenalininjektion, und der Blutdruck erreicht ungefähr 2 Min. nach der Injektion seinen Anfangswert. Die Erhöhung der A.E. ist ein Zeichen der

Sympathicotonie, die Verminderung der A.E. ist ein Symptom der Vagotonie. Unsere Patienten erhielten die Proteininjektionen immer in den Vormittagsstunden. Die A.E. wurde 2—8 Stunden, respektive 24 Stunden und 2—14 Tage nachher mehrmals geprüft. In einem Teil der Fälle haben wir auch das Verhalten des Blutbildes verfolgt. Wir müssen noch bemerken, daß unsere sämtlichen Patienten normale Zirkulationsorgane hatten, ferner wir nur solche Ulcusfälle in unsere Versuchsreihe aufnahmen, bei denen die Diagnose entweder durch eine Operation, oder durch Hämatemesis, Meläna oder einen zweifellos positiven Röntgenbefund sichergestellt werden konnte.

*Wir konnten bei unseren sämtlichen Patienten nach Proteininjektionen eine Veränderung der A.E. beobachten. Diese Veränderung war in der Mehrzahl der Fälle vom gleichen Typus.*

2 Stunden nach der Proteininjektion fanden wir zumeist einen höheren Blutdruck und in allen Fällen eine Zunahme der A.E. Die A.E.-Kurve begann also in einem höheren Niveau und gab einen größeren Ausschlag als die Anfangskurve, d. h. der Gleichgewichtszustand des vegetativen Systems war in sympathicotoner Richtung verschoben. Alle versuchten Proteinpräparate hatten diesbezüglich die gleiche Wirkung. Die injizierte Dosis beeinflußte nur die Intensität und die Dauer der A.E.-Veränderung, die Richtung blieb immer dieselbe. Die maximale Blutdruckerhöhung und größte Zunahme der A.E. erfolgt ungefähr zu jener Zeit, wo der Patient Schüttelfrost oder Kältegefühl hat. Die A.E. war aber auch bei jenen Patienten erhöht, die kleine Proteindosen erhielten und fieberfrei blieben. Nach größeren Proteindosen zeigte die A.E.-Kurve während der Fieberhöhe eine charakteristische Form: Der Blutdruck stieg sofort nach der Adrenalininjektion steil in die Höhe, erreichte schon in 15 Sekunden seinen maximalen Wert, begann sofort zu fallen, war 30 Sekunden nach der Injektion schon nahe dem Anfangsniveau und am Ende der ersten Minute war bereits die ganze Reaktion beendet (s. Abb. 1. Kurve „B"). Einige dieser Fälle zeigten eine etwas abweichende A.E.-Kurve in der Weise, daß der ersten steilen Blutdruckerhöhung eine seichtere folgte, die evtl. den Höhepunkt der ersten überstieg. Patienten mit höheren Fiebertemperaturen reagierten immer derart, in einigen Fällen fanden wir aber auch bei subfebrilen Patienten denselben Reaktionsverlauf. Auch manche fieberfreie Patienten zeigten diese abgekürzte Form der A.E.-Reaktion, ca. 1 Stunde nachher war aber die Temperaturerhöhung schon vorhanden, die „Fieberzacke" der A.E.-Kurve war sozusagen der Vorläufer des Fiebers. Diese 2—8 Stunden andauernde sympathicotone Periode bildet *die erste Phase der Heteroproteinwirkung.*

24 Stunden nach der Proteininjektion fanden wir einen niedrigeren Blutdruck als vor derselben, und die A.E.-Kurve zeigte einen kleineren

Ausschlag. Diese tiefer beginnende und im Vergleich zur Anfangskurve abgeflachte Kurve sinkt oft unter ihr Anfangsniveau, und der ursprüngliche Blutdruckswert wird evtl. nur nach einigen Minuten erreicht (s. Abb. 1, Kurve „C"). In den nächsten Tagen zeigen die A.E.-Kurven eine stufenweise Rückkehr zur Form der Anfangskurve. Die Wiederherstellung des Anfangswertes der A.E. dauert nach mäßigen Proteindosen 3—5 Tage, nach größeren Dosen gar 10—14 Tage. Während derselben Zeit erreicht der Blutdruck seinen ursprünglichen Wert. Diese 10—14 Tage dauernde Periode, während welcher der Blutdruck niedriger, die A.E.-Kurve abgeflacht und verlängert, der Gleichgewichtszustand des vegetativen Systems, also in vagotoner Richtung verschoben ist, bezeichnen wir als *zweite Phase der Proteinwirkung.*

Die Wirkung der Schwefelölinjektion auf das vegetative System entspricht vollkommen der Proteinwirkung. Die mit Blutdruckerhöhung und A.E.-Zunahme einhergehende erste Phase beginnt aber erst ca. 4 Stunden, der nach größeren Schwefelgaben auftretende Schüttelfrost ca. 7—8 Stunden nach der Injektion. 24 Stunden nach der Schwefelinjektion fanden wir eine bedeutende Abnahme des Blutdruckes (*Rusznyák*), der Patient hatte aber oft noch Fieber, und die A.E. ergab zwar noch höhere Werte als vor der S.-Injektion, war aber schon weniger sympathicoton als am Nachmittag des Injektionstages. 48 Stunden nach der Injektion gesellt sich zur Blutdruckabnahme die Verminderung der A.E. unter den Anfangswert. Diese 2. Phase der Proteinwirkung ist nach Schwefelinjektionen stark ausgeprägt, die A.E. ist bedeutend vermindert, die Wirkung der S.-Injektion dauert lange, die A.E. erreicht auch nach mittelgroßen Dosen nur ca. nach 10—14 Tagen ihren Anfangswert.

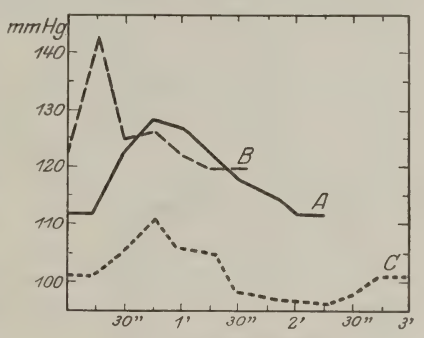



Abb. 1. Arthritis subacuta.
*A* = Anfangskurve.
*B* = 6 Stunden nach 5 ccm Milch.
*C* = 24 Stunden nach Milchinjektion.

Die Wirkung der Heteroproteinzufuhr auf die A.E. spielte sich also in 2 Phasen ab: Die 1. mit Blutdruckerhöhung einhergehende, kürzer dauernde sympathicotone Phase und die 2. mit Blutdruckerniedrigung einhergehende, länger dauernde vagotone Phase. Die Veränderung der A.E. erfolgte in allen unseren Fällen und scheint bei *diesen* Patienten in keinem Zusammenhang mit dem therapeutischen Effekt der Proteininjektion zu sein. *R. Schmidt* erwähnt in seiner „Proteintherapie", daß alle Proteinwirkungen einen doppelfasigen Verlauf zeigen: z. B. Pyrese und Antipyrese, Leukocytose und Leukopenie, Blutdruck-

erhöhung und Blutdruckabnahme usw. Die Wirkung der Heteroproteine auf das vegetative System zeigt analog den obigen eine Doppelphasigkeit. Die unter Proteineinfluß eintretenden Blutbildbveränderungen fanden wir mit *Kaznelsons* Angaben vollkommen übereinstimmend. Wir konnten auch schon nach kleinen Dosen (0,10 Novoprotin intravenös oder 0,5—1,0 ccm Milch intramusc.) immer die Veränderung der A.E. wahrnehmen, obzwar das Blutbild öfters unverändert blieb.

Das Verhalten der A.E. bei Ulcuskranken zeigte einen wesentlichen Unterschied gegenüber dem in unseren obigen Ausführungen besprochenen Verhalten aller übrigen Patienten. Wir wollen unsere Ulcusfälle in 2 Gruppen teilen: 1. Jene deren Zustand durch Proteintherapie gebessert wurde (4 Fälle) und 2. deren Zustand durch dieselbe Behandlung nicht gebessert wurde (3 Fälle). Die 1. Phase der Proteinwirkung verlief bei beiden Gruppen ähnlich dem bisher besprochenen Reaktionsverlauf der Nichtulcusfälle: Die beim Ulcuspatienten immer verminderte bzw. der unteren Grenze des Normalen nahestehende A.E. (*Csépai*) wurde erhöht, d. h. in sympathicotoner Richtung verschoben, mit gleichzeitiger Blutdruckzunahme und falls Fieber aufgetreten war, mit Hervortreten der charakteristischen „Fieberzacke". Die 2. Phase der Proteinwirkung zeigte aber bei jenen Patienten, deren Zustand durch parenterale Proteinzufuhr gebessert wurde, deutliche Unterschiede gegenüber der 2. Phase Nichtulcuskranker: In der 2. Phase sank zwar auch bei diesen Patienten die in der 1. Phase erhöhte A.E., diese Verminderung hat aber die A.E.-Erhöhung der 1. Phase nicht ganz ausgeglichen, 4—5 Tage nach der 1. Proteininjektion fanden wir eine größere A.E. als vor der Proteinkur. Nach der 2. Proteininjektion wiederholte sich derselbe Vorgang, die A.E. hat eine weitere Erhöhung erfahren. Nach der 3.—4. Proteininjektion erreichte dann die A.E. einen Wert, der nach weiteren Proteingaben nur vorübergehend, auf einige Stunden erhöht wurde. Der Anfangswert der A.E. erreichte also eine bedeutende Erhöhung, dieser erhöhte Wert blieb auch nach Beenden der Proteinkur weiterbestehen, bis der Patient beschwerdefrei blieb. *Bei Ulcusfällen, deren Zustand sich nach Proteinkur besserte, sahen wir eine dauernde Erhöhung der A.E.*

Beispiel: H. I., 33 jähriger Beamter. Hat seit ca. 2 Jahren Magenbeschwerden, 1 Stunde nach den Mahlzeiten Krämpfe unter dem linken Rippenbogen, die in den letzten Monaten zugenommen haben. Hat oft Sodbrennen und saueres Aufstoßen. Wurde seit kurzem 3 mal röntgenisiert (Krankenkasse, Spitalambulanz und Interne Klinik), 3 übereinstimmende Befunde. Diagnose: Ulcus ad Pylorum. Wurde ambulant behandelt, erhielt Diätvorschriften, Alkalien und Novatropin-Tabletten. Beschwerden blieben unverändert. 26. II. Aufnahme auf die Station. Röntgenbefund mit obigen übereinstimmend. 3. und 4. III. A.E.-Prüfung: 8 mm maximale Blutdruckerhöhung nach $^1/_{100}$ mg intravenös Adrenalin-Injektion (s. Abb. 2, Kurve „A"). 5. III. 0,15 Novoprotin intravenös, 6 Stunden nachher sind die

Magenschmerzen und das Sodbrennen schwächer, „Druckgefühl" in der Magengegend, fieberfrei, A.E. 13 mm. 7. III. A.E. 11 mm. Therapie: 5mal täglich 1 Messerspitze Sippy-Pulver (Natr. bicarb., Magn. ustae, Calc. carbonic. āā.), weitere Novoprotin-Injektion am 11., 15., 18. und 21. III. bis zu 0,80 ccm. Nach der 2. Injektion hörten seine Beschwerden vollkommen auf. 25. III. beschwerdefrei entlassen, A.E. 16 mm Verordnung: Diät und Sippy-Pulver. Am 9. IV. suchte er die Abteilung wieder auf, ohne Beschwerden, arbeitet seit einer Woche. A.E. 15 mm (s. Abb. 2, Kurve „B").

Bei einem Pat., den wir wegen Hyperacidität (Ulcus ?) mit Novoprotin-Injektionen behandelten, fanden wir gleichfalls die Zunahme der A.E. Der Zustand des Pat. besserte sich rasch, derselbe wurde nach 6 Injektionen beschwerdenfrei entlassen. Der Probefrühstücksbefund (30 Minuten) ergab vor der Behandlung die Säurezahlen 64/88, nach der Behandlung 35/56.

Bei zwei Ulcuskranken konnten wir durch parenterale Proteinbehandlung keine Besserung erreichen. Die A.E. dieser Fälle zeigte während der Behandlung

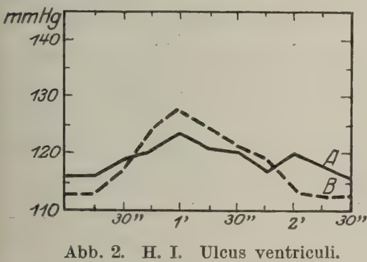



Abb. 2. H. I. Ulcus ventriculi.
$A$ = 4. III. $B$ = 9. IV.

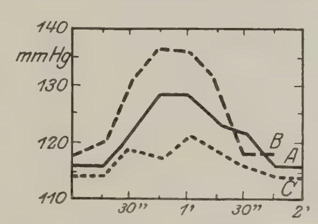



Abb. 3. B. J. Ulcus ventriculi.
$A$ = 2. III. $B$ = 14. III. $C$ = 2. IV.

eine Abnahme. (Im ersten dieser Fälle A.E. vor Beginn der Proteintherapie 14 mm, nach 3 Injektionen 8 mm, im 2. Fall Anfangswert 15 mm, nach 2 Injektionen: 10 mm).

Interessant war das Verhalten der A.E. bei unserem dritten durch Proteintherapie unbeeinflußt gebliebenen Patienten. B. J., 28jähriger Fabrikarbeiter. Magenbeschwerden seit 4 Jahren. Im Oktober 1925 Gastroenteroanastomose. War nach der Operation ca. 2 Monate beschwerdefrei. Am 20. II. Aufnahme auf die Station wegen typischen Ulcusbeschwerden. 1. bis 2. III. A.E. 13 mm (s. Abb. 3, Kurve „A"). Beginn der Proteintherapie und Sippy-Pulver. Der Pat. fühlte sich besser, seine Beschwerden haben beinahe vollkommen aufgehört. 14. III. 3 Tage nach der 3. Novoprotein-Injektion (0,35) A.E. 19 mm (s. Abb. 2, Kurve „B"). 18. III. Magenschmerzen und Sodbrennen, A.E. 12 mm. Der Pat. erhielt noch weitere 3 Novoprotin-Injektionen ohne einen therapeutischen Erfolg. Die A.E. zeigte eine weitere Abnahme. 23. III. setzten wir die Proteintherapie ab, 5mal Sippy und 3mal täglich Troparin (Chinoin). 2. IV. A.E. 7 mm (s. Abb. 3, Kurve „C"). 9. IV. A.E. 8 mm, sein Zustand weiter ungebessert.

Wir sahen also bei jenen Ulcuspatienten, deren Zustand durch Proteinbehandlung gebessert wurde, ein allen übrigen Fällen entgegengesetztes Verhalten der A.E. Wir versuchten der Ursache dieses abweichenden Verhaltens näherzukommen: bei einem Patienten dieser Gruppe haben wir die Novoprotinbehandlung unterbrochen und setzten die Kur mit Aktoprotin und Yatren-Caseininjektionen fort. Die thera-

peutische Wirkung dieser Präparate war ebenso günstig, und die A.E. wurde weiter erhöht. 2 Arthritikern gaben wir Novoprotininjektionen und fanden dabei, daß die A.E. vermindert wurde, das Novoprotin also dieselbe Wirkung hatte, wie jedes andere der versuchten Proteinpräparate. Durch die Ulcusdiät und die Alkalizufuhr kann das von der gefundenen Norm abweichende Verhalten der A.E. nicht bedingt werden, denn auch jene Ulcuspatienten, deren Zustand durch Proteinzufuhr nicht gebessert wurde, erhielten dieselbe Diät samt Alkalien, und zeigten dennoch ein der Norm entsprechendes Verhalten, d. h. Abnahme der A.E. während der Proteinkur. Wir müssen also daran denken, daß bei den durch Proteintherapie günstig beeinflußten Patienten eine Verschiebung im Gleichgewichtszustand des vegetativen Systems, eine Veränderung des inneren Milieus eintritt, dadurch wird die A.E. erhöht und wahrscheinlich steht auch die Geschwürsheilung in engem Zusammenhang damit. *Bálint* konnte nachweisen, daß die H-Ion-Konzentration im Blute Ulcuskranker gegenüber der Norm erhöht sei, und falls die Beschwerden dieser Patienten abnahmen, war ein Rückgang der erhöhten H-Ion-Konzentration eingetreten. *Csépai*, *Holló* und *Weiß* fanden, daß durch Abnahme der H-Ion-Konzentration eine Erhöhung der A.E. bedingt wird. Wir fanden bei unseren durch Heteroprotein günstig beeinflußten Ulcusfällen eine dauernde Zunahme der A.E. Unser Befund steht also mit den obigen Resultaten in vollkommener Übereinstimmung, und wir müssen demnach annehmen, daß die Erhöhung der A.E. durch die infolge der Proteintherapie eingetretenen Abnahme der H-Ion-Konzentration verursacht wurde.

Es bleibt unseren weiteren Untersuchungen vorbehalten der Ursache der A.E.-Abnahme, die wir nach Proteinzufuhr bei Nichtulcuskranken beobachten konnten, näherzutreten.

## *Zusammenfassung.*


1. *Durch Proteininjektionen wird die Adrenalin-Empfindlichkeit (A.E.) verändert.*

2. *Die Wirkung der parenteralen Proteinzufuhr spielt sich in 2 Phasen ab: 1. Phase, Zunahme der A.E. (Verschiebung in sympathicotoner Richtung), dauert einige Stunden; 2. Phase, Abnahme der A.E. (Verschiebung in vagotoner Richtung), dauert tage-, evtl. wochenlang. Nach Beenden der Proteinkur war also die A.E. unserer Patienten kleiner als vor derselben.*

3. *Jene Ulcuspatienten, deren Zustand durch Proteintherapie gebessert wurde, zeigten ein von der obigen Norm abweichendes Verhalten, ihre A.E. war nach der Proteinkur größer als vor derselben.*

4. *Sämtliche Proteinpräparate haben die gleiche Wirkung auf die A.E. Die Größe der injizierten Dosis beeinflußt nur den Grad und die Zeitdauer dieser Wirkung, die Richtung der A.E.-Veränderung kann durch die Dosis nicht beeinflußt werden.*

## Literatur.

*Schmidt, R.*, Ergebn. d. ges. Med. **3**, 1922. — *Csépai, A. E.*, innere Sekretion u. vegetatives Nervensystem 1924. — *Petersen*, Proteintherapie. Springer 1923. — *Kylin*, Ergebn. d. ges. Med. **7**. 1925. — *Rosenthal* u. *Holzer*, Berlin. klin. Wochenschr. **25**. 1921. — *Přibram*, Klin. Wochenschr. **46**. 1923. — *Meyer, H. H.*, Pharmakol. Grundlagen d. Reizkörpertherapie. Perles 1925. — *Csépai* u. *Sümegi*, Wien. Arch. f. inn. Med. **10**, 1925. — *Csépai, Hollo* u. *Weiss*, ebenda. — *Schittenhelm*, Med. Klinik **30**, 1922. — *Billigheimer*, Verhandl. d. 34. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. — *Rusznyák*, Klin. Wochenschr. 1924. — *Bálint*, Verhandl. d. Ges. f. Stoffwechselkrankheiten. Thieme 1926.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel. —Vorsteher: Prof. Dr. *Staehelin.*)

# Methodisches und Kasuistisches zur Senkungsreaktion.

Von
**Karl Stöcklin.**

Mit 7 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 27. Juli 1926.*)

Jedem, der häufig Senkungsreaktionen angestellt hat, wird es selbstverständlich sein, daß die übliche Angabe des 1- und 2-Stundenwertes oder der Zeit, nach welcher eine bestimmte Marke passiert wird, den tatsächlichen Vorgang der Senkung nur in groben Zügen wiedergeben kann. Es sei nur an die Erscheinung erinnert, daß die Senkung in vielen Fällen anfänglich relativ langsam verläuft, um erst in späteren Abschnitten die maximale Senkungsgeschwindigkeit zu erreichen, ferner an die häufige Erscheinung, daß öfters die Grenze zwischen Plasma und Blutkörperchensäule während gewisser Zeitabschnitte der Senkung eine breite unscharfe Übergangszone darstellt. Es ist daher die Frage, ob durch genauere Beobachtung des Ablaufes der Senkung, unsere Kenntnis vom Wesen dieser Reaktion und ihrer Bedeutung nicht verbessert werden kann.

Die *Aufgabe* besteht also darin, zur Charakterisierung des Ablaufes einer Senkungsreaktion (S. R.) nach einer Darstellung zu suchen, die den Verlauf des Vorganges in allen Einzelheiten möglichst getreu wiedergibt. Der Wert einer genaueren Wiedergabe des Senkungsablaufes wird zunächst gezeigt an dem Einfluß, den die Zeit der Aufbewahrung des Blutes nach der Entnahme, die Art der gerinnungshemmenden Zusätze und die Temperatur auf die Reaktion hat. Sodann soll vor allem geprüft werden, welche Bedeutung der anfänglichen Verzögerung der Senkung und der diffusen Übergangszone zukommt und ob sich aus diesen Erscheinungen anhand eines größeren klinischen Materials diagnostische Hinweise ergeben.

## *Zur Methodik.*

Daß der Verlauf der Senkungskurve nicht so einfach ist, wie man am Anfang annahm, ist schon öfter betont worden, und vor allem ist schon wiederholt auf die S-Form der Kurve hingewiesen worden[1]). Die übliche

[1]) *Rothe* hat den Senkungsvorgang daher in 3 Phasen eingeteilt, das Präagglutinationsstadium der langsamen Senkung, das Agglutinationsstadium, das wir eigentlich messen wollen und das Stadium der Sackung. (*Rothe,* Zur Theorie der Blutsenkung. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 44.)

Angabe des 1- und 2-Stundenwertes setzt aber einen linearen Verlauf im Anfang voraus, der erst später allmählich in den horizontalen Schenkel umbiegt. Wenn wir nun für die diagnostische Verwendung die S. R. möglichst vollständig ausnutzen wollen, so ist die Vorbedingung dafür die detaillierte Auswertung des Ablaufes der Senkung, und es fragt sich daher, wie wir den *Ablauf einer Senkung am besten darstellen* können.

Es kommen in Frage:

1. Die *graphische Darstellung*[1]) auf Grund möglichst häufiger Ablesungen. Ihr Vorteil ist die Anschaulichkeit, die Exaktheit der Wiedergabe des Vorganges. Aber alle bekannten Nachteile der graphischen Darstellung haften ihr auch an; vor allem ist eine statistische Verwertung ausgeschlossen.

Für wissenschaftliche Zwecke wäre eine objektive Aufzeichnung frei von Ablesungsfehlern mitunter erwünscht. Ein Versuch sei kurz beschrieben. Ein Kymographion mit vertikaler Axe wurde mit lichtempfindlichem Papier bespannt und durch einen darübergestülpten Kasten geschützt. Ein schmaler Spalt wurde freigelassen, vor dem dann ein Westergrensches Senkungsröhrchen aufgestellt wurde. Eine ca. 1 m entfernte Lichtquelle (50 Kerzen-Lampe) warf den Schatten der Erythrocytensäule auf das Papier bzw. belichtete das Papier durch die Plasmaschicht. Die Dauer der Gesamtregistrierung ist bekannt und daher die Abszisse auch definiert (2,6 mm/Min.).

Die S-Form kommt deutlich zum Ausdruck, und für gewisse Zwecke wird sich eine solche Darstellung empfehlen.

A priori käme für die Registrierung auch das Verfahren von *Wiegner*[2]) für Bodenanalysen in Frage, das vor allem die Ausschaltung der bei der Registrierung störenden oberen unscharfen Grenze erlauben würde. Außerdem wäre es auf diesem Wege möglich, die Unterschiede in der Größe der Agglomerate quantitativ zu verfolgen. Die geringen Unterschiede im spez. Gewicht der Erythrocyten und des Plasmas erschienen als Hindernis, so daß wir einstweilen von Versuchen in dieser Richtung abgesehen haben.

2. *Angabe der Senkung nach 1, 2 und 24 Stunden*, wie bei der Methode nach Westergren, ist wohl die am häufigsten gewählte Form, die den praktischen Anforderungen auch einstweilen genügen kann. Schon um nicht noch größere Verwirrung in die Literatur hineinzubringen, wie sie schon durch die zahlreichen Methoden bedingt ist, darf sie erst durch eine andere Darstellung ersetzt werden, wenn zwingende Gründe vorliegen.

---

[1]) *Peschel*, Eine Methode zur genauen kurvenmäßigen Darstellung der Blkp.-Senkungsgeschwindigkeit. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **58**, 195. 1924. — *Berliner*, Technik und Verwertung der S.R. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 49, S. 2069.

[2]) *Gessner*, Der Wiegnersche Schlämmapparat und seine praktische Anwendung. Kolloid-Zeitschr. **38**, Heft 2. 1926.

Wenn man noch weiter vereinfachen will, so kann man ohne großen Schaden die 24-Stunden-Ablesung fortlassen, deren praktischer Wert vor allem in der Kenntnis der Höhe der Leukocytenschicht liegt[1]).

3. Man hat versucht, den *1- und 2-Stundenwert zu einem Mittel* zu verarbeiten, und *Katz*[2]) hat folgende Form vorgeschlagen:

$$\text{Mittlere Senkung} = \frac{a + \frac{b}{2}}{2}$$

(a = mm-Ablesung nach 1 Stunde, b = nach 2 Stunden.)

Diese Fassung kann nun wohl zufällige Fehler vermindern, aber nicht die systematischen, die darin bestehen, daß die Agglutination im Anfang noch nicht vollständig ist, woraus die S-Form der Kurven resultiert.

4. Eine weitere Möglichkeit ist schließlich die, daß man, wie bei der Methode von *Linzenmeier*[3]), die *Zeiten des Durchganges der oberen Grenze der Blutsäule durch willkürlich gewählte Marken* bestimmt. Auf den ersten Blick scheint dieser Weg sogar einen wesentlichen Vorteil zu bieten. Die nach Überschreiten der maximalen Senkungsgeschwindigkeit (max. S. G.) einsetzende Abflachung der Kurve ist ja bedingt durch Stauungen in der Erythrocytenmasse und setzt um so früher ein, je niedriger die Gesamtblutsäule gewählt wurde. Die Abflachung und der Zeitpunkt ihres Einsetzens ist also nicht durch die Senkung an sich bedingt, vielmehr etwas Zufälliges, das durch die Methode hineingetragen wird. Wählt man nun diese Marken so, daß in Anbetracht der Gesamthöhe der Blutsäule eine Stauung noch nicht möglich ist, so wäre anscheinend dadurch ein nicht unwesentlicher Fehler der Westergrenschen Methode beseitigt[4]).

Da aber praktisch die Registrierung der Zeit des Durchganges durch eine Marke beträchtliche Nachteile mit sich bringt, ist immerhin eine genauere Prüfung, ob der Einfluß der Stauung auf diese Weise ausgeschaltet werden kann, nötig. Wir werden darauf später zurückkommen.

5. Da die bisherigen Darstellungsformen der Senkung wissenschaftlichen Ansprüchen mithin nicht genügen können, müssen wir eine andere

---

[1]) *Neergaard*, Über die Bedeutung der S.R. der roten Blkp. für die Diagnostik der Lungentuberkulose mit einem Beitrag zur Theorie der S.R. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 49.

[2]) *Katz*, Die Senkung der roten Blkp. im Citratblut bei Lungentuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkul. **35**, 401. 1922.

[3]) *Linzenmeier*, Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blkp. Arch. f. Gynäkol. **113**, 608. 1920.

[4]) *Linzenmeier* glaubt so mit seiner Methode den Senkungsvorgang gerade in dem Moment zu erfassen, wo die Beschleunigung eine gewisse Konstanz erreicht hat, während die Westergrensche Methode bei schnellerer Senkung für die erste Stunde zu kleine Werte gebe. Er verweist dabei auf die Einteilung des Senkungsvorganges nach *Rothe* (l. c.).

Form suchen. Was wollen wir nun in erster Linie durch die S. R. erfahren? Das ist doch entschieden die *maximale Senkungsgeschwindigkeit, die das betreffende Blut in irgendeinem Zeitpunkt erreicht hat,* unbeeinflußt durch künstliche Zeitabschnitte (1, 2 Stunden) oder künstlich gewählte Strecken. Das ist aber nichts anderes als die Tangente oder der Differentialquotient im steilsten Abschnitte der Senkungskurve. Da die Konstruktion der Tangente an die graphisch dargestellte Kurve nicht nur viel zu umständlich, sondern auch noch sehr ungenau ist, ist das Gegebene der *Differenzenquotient,* der sich zur Darstellung ähnlicher, auch S-förmiger Kurven, z. B. bei der potentiometrischen Titration[1]) schon ausgezeichnet bewährt hat.

*Unter dem Differenzenquotient (D. Q.) ist in diesem Falle die während einer beliebig kurzen Zeitspanne zurückgelegte und auf die Zeiteinheit (1 Stunde) bezogene Strecke der Senkung zu verstehen.* Lesen wir z. B. von einer Viertelstunde zur andern ab und rechnen die in jedem Zeitabschnitt zurückgelegte Strecke auf eine Stunde um, so ergibt sich nicht nur eine klare zahlenmäßige Darstellung des Senkungsverlaufes, sondern auch ohne weiteres die maximale, in diesem Falle erreichte Geschwindigkeit, d. h. der max. D. Q. Da nun diese maximale Geschwindigkeit beim einen Blut schon im Anfang, beim andern manchmal erst in der zweiten Stunde erreicht wird, da offenbar die Bildung der größtmöglichen Agglomerate verschieden lange Zeit beansprucht, was bei der graphischen Darstellung sich in der S-Form der Kurve ausdrückt, so läßt sich der Verlauf noch weiter präzisieren durch Angabe desjenigen Zeitabschnittes, in welchem die max. S. G. erreicht wurde, z. B.

$$\text{max. D. Q.} = 120 \text{ mm/h } 3./4$$

heißt, daß im 3. Zeitabschnitt bei $^1/_4$stündlicher Ablesung, also zwischen 30 und 45 Minuten nach Ansetzen der Senkung, die größte Senkungsgeschwindigkeit in diesem Falle erreicht wurde und dieselbe, auf die Stunde bezogen, 120 mm betrug.

Durch eine solche Darstellung ist der tatsächliche Vorgang trotz aller Einfachheit des Ausdruckes viel genauer wiedergegeben als durch Angabe von Mittelwerten, die nur dazu geeignet sind, wichtige, gesetzmäßige Einzelheiten zu verdecken.

Im übrigen ist für die folgenden Untersuchungen die Methode von *Westergren*[2]) benutzt worden. Die Blutentnahme erfolgte stets morgens nüchtern unter Vermeidung längerer Stauung, indem nur im Augenblick der Punktion kurz mit der Hand gestaut wurde. Bei der Aufstellung der Senkungsröhrchen wurde auf Temperatur und senkrechte Lage genau ge-

---

[1]) *Neergaard,* Bestimmung des molekular gelösten Silbers und seines Ionisationsgrades. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **100,** 162. 1923.

[2]) *Westergren,* Die Senkungsreaktion. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **26,** 577. 1924. Daselbst weitere Literatur.

achtet, weil schon durch geringe Schrägstellung nach *Berczeller* und *Wastl*[1]) große Fehler entstehen können.

Bei der Darstellung mit Hilfe des max. D. Q. bedarf ein Punkt noch der Erörterung. Auch bei den Westergrenschen Röhrchen ist ja die Höhe der Blutsäule mit 20 cm noch eine beschränkte, und es ist daher nicht sicher, ob nicht die max. S. G. in vielen Fällen schon durch die bald beginnende Stauung beeinträchtigt wird. Es ist daher zu untersuchen, bei wieviel Millimetern, bzw. bei welchem Bruchteil der Gesamthöhe der Blutsäule die Stauung beginnt. Die Ablesung hätte sich dann auf den obersten, von Stauung freien Bezirk zu beschränken. Nimmt man an, daß das Überschreiten des max. D. Q. gleichbedeutend ist mit dem Beginn der Stauung, dann ließe sich mit Hilfe des max. D. Q. feststellen, in welcher Höhe die Stauung gewöhnlich beginnt. Betrachtet man aber die Beziehung zwischen max. D. Q. und der Höhe, in der derselbe auftritt, so zeigt sich eine außerordentlich große Verschiedenheit. Bei langsam senkendem Blut läßt die Geschwindigkeit der Senkung schon nach den ersten 10 oder 20 mm, d. h. bei $^1/_{20}$ bis $^1/_{10}$ der Gesamthöhe nach, während bei rascher senkendem die größte Geschwindigkeit erst bei 60 und mehr mm erreicht wird.

Wenn man schon bei 10 mm eine beginnende Stauung annehmen will, so wäre das nur möglich, wenn die gegenseitige Behinderung der Agglomerate bei rasch senkendem, also stark agglutiniertem Blut geringer wäre. Da nun der 24-Stundenwert bei gleichem Erythrocytenvolum umso höher ist, je größer die S. G., d. h. je fester die Agglomerate waren, so muß bei hohen 24-Stundenwerten die größte S. G. erst nach längeren Senkungsstrecken eintreten. Das ist auch der Fall.

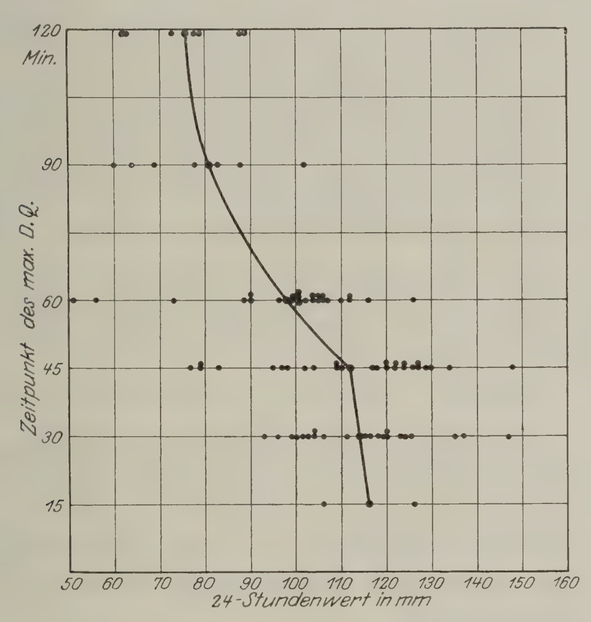
Eine allgemein gültige Zone, in der eine gegenseitige Hemmung der Agglomerate nicht eintritt, existiert nicht. Die Beschränkung der Ablesung auf einen bestimmten Bruchteil der Gesamthöhe hat daher keinen Zweck, und die Ablesung nach festen Marken, wie bei der Linzenmeierschen Methode, würde daher keine Verbesserung der Westergrenschen darstellen. Auch wenn wir die Höhe der Blutsäule noch wesentlich größer wählen würden als Westergren, wäre innerhalb praktisch zulässiger Längen der Röhrchen eine Ausschaltung der Stauung nicht zu erwarten.

So ist auch bei der 18 mm-Marke der Linzenmeierschen Röhrchen schon in vielen Fällen der Einfluß der Stauung bemerkbar. Bezieht man nämlich nach *Linzenmeier* die Strecken, bei denen die Ablesung vorgenommen wird, auf die Gesamthöhe der Blutsäule, so entspricht die 18 mm-Marke bei einer Gesamthöhe von 50 mm einer Senkungsstrecke von 72 mm bei den Westergrenschen Röhrchen. Da bei diesen die Beeinträchtigung der Senkung durch die Stauung, wie wir sahen, oft schon bei 10 oder 20 mm

---

[1]) *Berczeller* und *Wastl*, Die Wirkung der Blutgase auf die Senkung der roten Blkp. Biochem. Zeitschr. **143**, 236. 1923.

beginnt, ist klar, daß sie auch bei den Linzenmeier-Röhrchen, und zwar bei den meisten Blutproben schon lange vor der 18 mm-Marke hemmend wirkt. Der Unterschied ist nur der, daß bei der 1-Stunden-Ablesung von *Westergren* vor allem die sehr rasch senkenden Blutproben zu kleine Werte geben, während umgekehrt bei der Linzenmeierschen Methode gerade die langsam und mittelrasch senkenden Blutproben, bei denen wir auf eine gute Differenzierung klinisch besonderen Wert legen müssen, zu niedrig ausfallen. So lag bei 120 Fällen die maximale Senkungsgeschwindigkeit 117 mal innerhalb von 70 mm, also auf die Linzenmeierschen Röhrchen bezogen innerhalb der 18 mm-Marke.




**Kurve 1.** Zeitpunkt des max. D. Q. (Ordinate) in Abhängigkeit vom 24-Stundenwert (Abszisse). Die Mittelwerte sind durch die Kurve verbunden.

Je kleiner die Agglomerate sind, um so eher wird nach kurzer Senkungsstrecke eine gegenseitige Behinderung eintreten, aber zeitlich wird der Beginn dieser Hemmung relativ spät eintreten. Bei großen Agglomeraten wird die Stauung dagegen nach längeren Senkungsstrecken, aber wegen der raschen Senkung, was schon *Berliner* (l. c.) bemerkt, zeitlich früher sich zeigen. Der Zeitpunkt der größten S. G. ist daher die Resultante zweier sich kreuzender Einflüsse.

Die Beziehung zwischen Zeitpunkt des max. D. Q. und Raschheit der Senkung, ausgedrückt durch den 24-Stundenwert, wird durch eine fast hyperbolisch verlaufende, von links oben bogenförmig abfallende Kurve (1)

dargestellt. Bei 45 Minuten biegt sie unter dem Einfluß der zweiten Komponente steil nach unten ab. Die Kurve der zweiten Komponente allein, d. h. bei langsamer Senkung tritt schon nach kurzer Senkungsstrecke eine gegenseitige Hemmung auf — würde von links unten nach rechts oben verlaufen. Der letztere Faktor scheint durchschnittlich bei ca. 45 Minuten an Bedeutung zu verlieren. Die starke Streuung zeigt, daß noch mannigfaltige andere Einflüsse mitspielen. Immerhin ist der 45-Minutenwert am Knie der Kurve durch das Mittel aus 27 Einzelwerten gut fundiert.

Einige Beispiele mögen zeigen, wie anders eine Senkung durch den D. Q. dargestellt wird, als durch den 1- und 2-Stundenwert.

*Fall 52.* Senkung nach 1 Stunde 109 mm; Senkung nach 2 Stunden 132 mm. Der geringe Zuwachs von 23 mm in der 2. Stunde zeigt, daß zu dieser Zeit schon starke gegenseitige Hemmung der Agglomerate im Spiele ist. Nach *Katz* ergibt sich ein mittlerer Senkungswert von 88 mm, d. h. die zufällig durch die Länge der gewählten Blutsäule bewirkte Stauung in der 2. Stunde fälscht auch noch den Wert der ersten. Der D. Q. ergibt bei viertelstündlicher Ablesung eine max. S.G. von 160 mm, und zwar tritt dieselbe in der 2. Viertelstunde ein (max. D.Q. = 160 mm/h 2./4). Die wirkliche größte S.G. war also das Anderthalbfache des durch den 1-Stundenwert Angegebenen und fast das Doppelte vom Mittelwert nach *Katz*.

*Fall 61.* Senkung nach 1 Stunde 22 mm; Senkung nach 2 Stunden 48 mm, also Mittelwert 23 und max. D.Q. 36 mm/h 4./4. Selbst bei dieser relativ langsamen Senkung erhalten wir durch die bisherigen Bezeichnungen ein absolut falsches Urteil vom wirklichen Verlauf.

Zusammenfassend ist daher für die Darstellung der Senkung zu empfehlen:

a) für praktische Zwecke der Einfachheit halber die Angabe des 1- und 2-Stundenwertes, wobei die größere in einer Stunde zurückgelegte Strecke maßgebend ist.

b) für wissenschaftliche Zwecke die Angabe des maximalen Differenzenquotienten mit gleichzeitiger Angabe des Zeitabschnittes, in dem die größte S. G. auftrat.

### *Einfluß von Aufbewahrungszeit, Gerinnungshemmung, Temperatur und Plasmaviscosität auf den Differenzenquotienten.*

Die genauere Darstellung des Senkungsverlaufes, die durch den D. Q. ermöglicht wird, läßt es angezeigt erscheinen, einige der wesentlichen Einflüsse, welche die Senkung verändern können, auf diese Art eingehender zu untersuchen.

Bei der praktischen Anwendung der S. R. bringen es die Verhältnisse mit sich, daß das entnommene Blut manchmal längere Zeit stehen muß, bis die Senkung angesetzt werden kann. Veränderungen der S. G. durch die *Zeit der Aufbewahrung*[1]) werden vor allem dann wesentliche Fehler

[1]) *Kovács*, Der Wert der Senkungsreaktion der roten Blkp. bei inneren Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 24, S. 785.

bedingen, wenn es sich um relativ geringe Veränderungen der S. G. im Verlaufe der gleichen Krankheit handelt.

Es wurde absichtlich rasch senkendes Blut genommen, um größere Ausschläge zu erhalten. Als gerinnungshemmender Zusatz wurde das Blut im Verhältnis 1 : 4 mit isotonischer, 3,8 proz. Na-Citratlösung (purissimum Merck) versetzt und vor jedem Ansetzen einer neuen Probe 6 mal durch langsames Umkehren des Aufbewahrungsgefäßes (nicht Schütteln) gemischt. Senkung und Aufbewahrung erfolgten bei 22° C.

Tab. 1 zeigt die D. Q. und damit den Senkungsverlauf bei jeder Probe. Schon nach 2 Stunden zeigt sich eine deutliche Abnahme der S. G.

Tabelle 1. *Einfluß der Aufbewahrungszeit auf das Verhalten der D. Q. und das zeitliche Auftreten des max. D.Q. bei Citrat.*

| Aufbewahrungszeit | 1-Stunden-wert (mm) | 2-Stunden-wert (mm) | Differenzenquotienten (mm) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1. $/_4$ h | 2. $/_4$ h | 3. $/_4$ h | 4. $/_4$ h | 5.-6. $/_4$ h | 7.-8. $/_4$ h |
| 20 Minuten | 109 | 132 | 120 | **160** | 88 | 68 | 32 | 14 |
| 2 Stunden | 90 | 129 | **140** | 68 | **124** | 28 | **50** | 28 |
| 4 „ | 78 | 122 | **104** | 64 | **80** | 64 | 54 | 34 |
| 6 „ | 83 | 120 | 64 | **96** | 88 | 84 | 47 | 27 |
| 9 „ | 63 | 104 | 44 | **72** | 64 | **72** | 52 | 29 |
| 15 „ | 64 | 108 | 44 | **72** | **72** | 68 | 52 | 36 |
| 21 „ | 70 | 107 | 60 | **88** | 56 | **76** | 40 | 33 |
| 32 „ | 10 | 24 | 8 | 8 | 10 | 12 | 13 | **15** |




Kurve 2. Veränderung des max. D. Q. (Ordinate) durch längere Aufbewahrung (Abszisse) von Citratblut bei 22° C.

Wie Kurve 2 zeigt, dauert der rasche Abfall bis etwa zur 9. Stunde, dann bleibt die max. S. G. ungefähr konstant bis zur 15. Stunde. Dann tritt ein leichter Anstieg bis zu 21 Stunden ein und darauf ein zweiter rascher Abfall zu normalen Senkungswerten. Die Extrapolation nach dem Anfangspunkt zeigt, daß unter Umständen vom Beginn einer Senkung an schon ein Nachlassen der Wirksamkeit der Agglutinine festzustellen ist. Dieser Vorgang überlagert die eigentliche Senkung und kann

sie nicht unwesentlich modifizieren. In einer Stunde ließ z. B. die S. G. durch Zerstörung der Autoagglutinine schon um 7,5% nach. So wird das Nachlassen der S. G. nach Überschreiten des max. D. Q. nicht nur durch die gegenseitige Hemmung der Agglomerate, die Stauung, bedingt, sondern außerdem durch die Verminderung der Agglutination infolge der Zeit. Durch dieses Zusammenwirken wird der max. D. Q. etwas früher eintreten als den mechanischen Verhältnissen allein entspricht.

Die max. S. G. wird am Anfang in der zweiten, nach 2 und 4 Stunden in der ersten Viertelstunde erreicht, um nachher wieder bei zunehmend langsamerer Senkung nach rechts zu rücken. Mit Vorbehalt dürfte die anfängliche Linksverschiebung dafür sprechen, daß das Maximum der Agglutination erreicht ist, und die größte Senkung daher sofort nach Ansetzen des Versuches eintreten kann. Die Rechtsverschiebung nach längerem Stehen hängt wohl mit dem allmählichen Nachlassen der Agglutininwirkung zusammen.

Hervorzuheben ist auch noch, daß zeitweise zwei Maxima der S. G. auftreten. Da ein Grund für diese eigenartige Erscheinung in der Senkung an sich nicht zu finden war, tauchte die Frage auf, ob evtl. der *gerinnungshemmende Zusatz*, in diesem Falle das Na-Citrat, einen solchen Einfluß ausüben könnte. Es wurden daher Versuche mit anderen gerinnungshemmenden Faktoren gemacht.

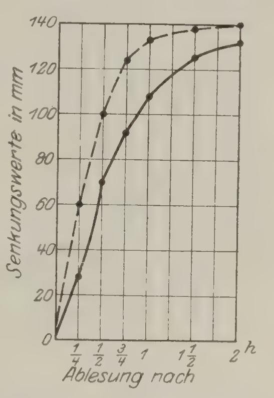
Es wurde einmal *Citratblut* verglichen mit dem gleichen Blut, das mit *Hirudin* ungerinnbar gemacht worden war, und ein anderes Mal Citratblut und genuines Blut in paraffinierten Röhrchen. Gerade die Gerinnungshemmung durch *Paraffin* erscheint besonders wichtig, weil wir so die Senkung unbeeinflußt durch irgendwelche chemische Substanzen verfolgen können. Wenn weder Paraffinierung noch Aufbewahrung bei 37° C. die rasche Zerstörung der Agglutinine verhindert, so muß man annehmen, daß auch im Organismus diese Zerstörung vor sich geht, und eine längere Zeit bestehende rasche Senkung eine dauernde starke Nachlieferung von Agglutininen voraussetzt.

Tabelle 2. *Der Einfluß der Aufbewahrungszeit auf die Größe und das zeitliche Auftreten des max. D. Q. bei Hirudinblut.*

| Aufbewahrungszeit | 1-Stundenwert mm | 2-Stundenwert mm | Differenzenquotienten (mm) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1./4 h | 2./4 h | 3./4 h | 4./4 h | 5.-6./4 h | 7.-8./4 h |
| 20 Minuten | 133 | 140 | **240** | 160 | 94 | 38 | 11 | 3 |
| 2 Stunden | 132 | 141 | **200** | 172 | 92 | 62 | 15 | 4 |
| 4 „ | 127 | 141 | 144 | **192** | 104 | 68 | 22 | 6 |
| 6 „ | 123 | 140 | 128 | **172** | 116 | 76 | 27 | 7 |
| 9 „ | 111 | 135 | 80 | **168** | 124 | 70 | 39 | 10 |
| 15 „ | 89 | 127 | 52 | **124** | 108 | 72 | 47 | 29 |
| 21 „ | 90 | 124 | 80 | **120** | 96 | 64 | 48 | 20 |
| 32 „ | 46 | 74 | 16 | 40 | **76** | 52 | 34 | 22 |

Beim Vergleich von Citratblut mit Hirudinblut ergeben sich schon wichtige Unterschiede. Ein zweites Maximum der S. G. bei längerer Aufbewahrung wurde nicht beobachtet. Trotzdem die Menge der Erythrocyten eine größere war, und daher eine langsamere Senkung zu erwarten gewesen wäre — die Hirudinlösung wurde nur im Verhältnis 0,5 : 9,5 ccm Blut, statt wie bei Citrat 2 : 8 zugesetzt —, war die Senkung bedeutend rascher, und der max. D. Q. betrug im Anfang 240 mm statt 160 mm beim Citratblut.

Dabei ist die max. S. G. schon gleich im Anfang in der ersten Viertelstunde zu beobachten, während beim Citratblut das Maximum anfänglich in der zweiten Viertelstunde erreicht wurde. Dementsprechend zeigt die Hirudinkurve bei graphischer Darstellung keine S-Form. (Siehe Kurve 3.)




Kurve 3. Vergleich der Senkung desselben Blutes bei Gerinnungshemmung durch Citrat (———) und Hirudin (– – –). Temp. 22° C. Senkung sofort nach Blutentnahme angesetzt. Ordinate = Senkungsstrecke. Abszisse = Zeit.

Auch beim Hirudinblut läßt beim Stehen bei 22° C. die max. S. G. nach, aber kontinuierlich ohne erneuten Anstieg. Auch der starke Abfall bei längerem Stehen verschwindet. Es zeigen sich also grundlegende Unterschiede zwischen Hirudin- und Citratkurven.

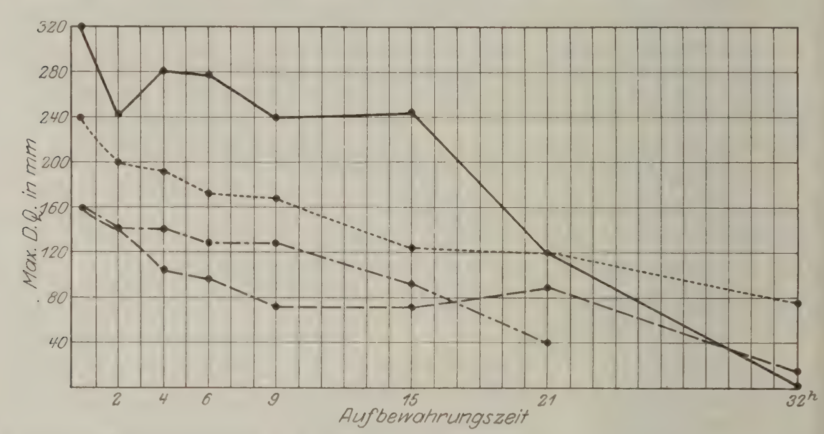
Auch beim Paraffinblut ist die max. S. G., trotzdem gar keine Verdünnung vorgenommen wurde, wesentlich höher (104) als beim Citratblut (76). Die S-Form ist bei beiden deutlich vorhanden, bei Paraffin aber etwas stärker. Eine Abnahme der Agglutinine beim Stehen konnte nicht untersucht werden, weil nach 1½ Stunden das Blut geronnen war. Ein zweites Maximum der S. G. war auch hier nicht vorhanden, und es scheint, daß dies eine Eigentümlichkeit des Citrats ist. Das Citrat hemmt also die Senkung, und die Agglutinine verlieren rascher an Wirksamkeit.

Da der Citratzusatz den Ablauf der Senkung in recht komplizierter Weise beeinflußt, schien es wünschenswert, auch den Einfluß der *Temperatur*[1]) auf die Citratkurve mit Hilfe des D. Q. näher zu prüfen.

Das gleiche rasch senkende Citratblut (109 mm nach der 1. Stunde, 132 mm nach 2 Stunden) wurde parallel in der Eiskammer bei 1° C., bei Zimmertemperatur (22° C.) und bei Körpertemperatur (37° C.) aufbewahrt und die Senkung verfolgt.

[1]) *Noltze*, Die Senkungsgeschw. der roten Blkp. bei der infekt. Anämie der Pferde als Diagnosticum. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. **32**, 481. 1921. *Seki*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage von dem Wesen der Senkungsgeschw. der Blkp. Bioch. Ztschr. **143**, 365. 1923.

Während bei der ersten nach der Blutentnahme angesetzten Probe die max. S. G. bei Körper- und Zimmertemperatur die gleiche ist (siehe Kurve 4), wird sie in der Kälte auf das Doppelte erhöht, und zwar von 160 auf 320 mm pro Stunde. Das Nachlassen der S. G. durch das Stehen ist bei Körpertemperatur geringer und hält sich bis zur 9. Stunde ungefähr auf dem gleichen Niveau. Von da an tritt aber ein starker und kontinuierlicher Abfall ein. Die S-Form verschwindet, gemessen am Zeitpunkt des max. D. Q., nach 2 Stunden, um nach 9 Stunden wieder stärker hervorzutreten, ähnlich wie bei Zimmertemperatur.




Kurve 4. Veränderung des max. D. Q. (Ordinate) von Citratblut (——— = 0° C; — — — = 22° C; •—•—•— = 37° C) und Hirudinblut (------------ = 22° C) bei verschiedener Aufbewahrungszeit (Abszisse).

In der Kälte läßt nach 2 Stunden die max. S. G. etwas nach, steigt bei 4 Stunden wieder, um dann dauernd, wenn auch etwas unregelmäßig, zu fallen. 15 Stunden nach der Blutentnahme ist die max. S. G. noch 244 mm/h und fällt dann rasch auf normale, ja unternormale Werte von 4 mm nach 32 Stunden. Die Vermutung liegt nahe, daß die starke Erhöhung der S. G. in der Kälte durch die Begünstigung der Adsorption der Agglutinine infolge der Kälte zustande kommt.

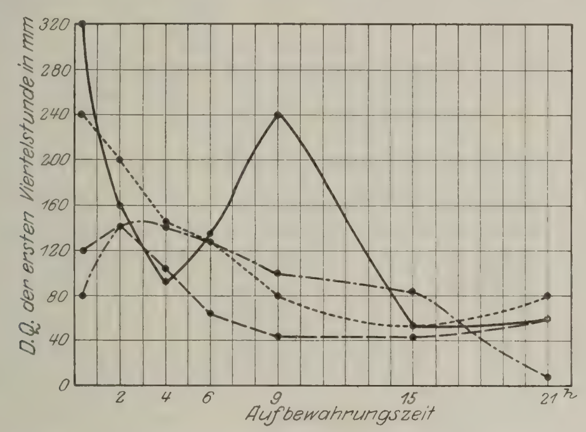
Verfolgt man das Verhalten des D. Q. in der *ersten* Viertelstunde bei verschiedener Aufbewahrungszeit (Kurve 5), so zeigt sich in der Kälte ein eigenartig *rhythmisches* Verhalten. Von 320 mm sinkt der D. Q. im Verlauf der ersten 4 Stunden auf 96, steigt dann wieder bis zur 9. Stunde auf 220, fällt darauf rasch bis zur 15. Stunde, worauf von neuem ein leichter Anstieg erfolgt. Bei höherer Temperatur sind diese Schwingungen nur schwach angedeutet.

Eigenartig ist dabei, daß 17 Stunden nach der Blutentnahme die S. G. in der *ersten* Viertelstunde die gleiche ist bei Hirudinblut, wie bei den bei verschiedenen Temperaturen aufbewahrten Citratproben. Ob dieser

Erscheinung eine Gesetzmäßigkeit innewohnt, die evtl. sich für die Auffindung konstanter Versuchsbedingungen nützlich erweisen wird, läßt sich auf Grund dieses Versuches natürlich noch nicht sagen.

Das Maximum der Senkung trat in der Kälte anfangs sofort, später in der 2. Viertelstunde auf, während bei Körpertemperatur umgekehrt das Maximum im Anfang in die 2. Viertelstunde und nachher in die erste Viertelstunde fiel.

Die hier gefundene Beschleunigung der Senkung durch die Kälte steht im Widerspruch zu den Angaben von *Josefowicz*[1]) und *Neergaard*[2]). Die




Kurve 5. D. Q. der *ersten* Viertelstunde (Ordinate) bei verschiedener Aufbewahrungszeit (Abszisse).

Citratblut 0° ———— 22° – – – – 37° –·–·– Hirudinblut 22° ---------

Differenz ist vielleicht bedingt durch die verschiedene Behandlung des Blutes. Während in unserem Fall das Blut direkt in Eis gekühltem Gefäß, bzw. auf Körpertemperatur erwärtem aufgefangen und dauernd aufbewahrt wurde, ist das Blut in den zitierten Versuchen bei Zimmertemperatur aufgefangen, aufbewahrt und erst nach einiger Zeit, während der Senkung selbst, der Kälte bzw. Wärme ausgesetzt worden. Bei einer Kontrolle in dieser Richtung wurde stark senkendes Blut (1 Std. = 125 mm, 2 Std. = 136 mm) bei drei Varianten der Temperatur untersucht. Eine Probe wurde in Eis aufgefangen und bei 1° C. die Senkung verfolgt, eine zweite Probe bei 20° C. aufbewahrt und bei 1° beobachtet, eine dritte Probe bei 20° aufbewahrt und beobachtet. Dieses Mal war die Senkung nach 1 und 4 Stunden die größte bei der 20°-Probe, am ge-

[1]) *Josefowicz*, Über Fehlerquellen bei der Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blkp. Med. Klinik 1922, Nr. 40, S. 1288.

[2]) *Neergaard*, Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 49.

ringsten bei warm aufbewahrtem, kalt verfolgtem Citratblut, während die zweite ganz in der Kälte behandelte Probe in der Mitte stand.

Tabelle 3. *Das Verhalten des max. D. Q. bei verschiedenen Temperaturen und verschiedener Aufbewahrungszeit. Citratblut.*

| Temperaturen C° | | | Max. Differenzenquotienten (mm) | |
|---|---|---|---|---|
| a | b | c | Aufbewahrung $1^h$ | Aufbewahrung $4^h$ |
| 20° | 20° | 20° | 232 | 208 |
| 0° | 0° | 1° | 180 | 160 |
| 20° | 20° | 1° | 156 | 78 |

*a* = Temperatur bei der Entnahme,
*b* = Temperatur während der Aufbewahrung,
*c* = Temperatur während der Senkung.

Bei allen drei Proben läßt die Senkung mit der Aufbewahrung wieder nach. Die wechselnde Reaktion gegenüber der Temperatur bei unseren Versuchen — wie sie sich auch bei *Sekis* Untersuchungen zeigte — trotz sonst genau gleicher Technik, ist auffallend und spricht dafür, daß noch unbekannte Faktoren bei diesem Verhalten eine Rolle spielen. Trotzdem der Art des Auffangens und der Aufbewahrung, abgesehen von der Temperatur während der Senkung selbst entschieden ein Einfluß zukommt, ist der Widerspruch so nicht zu erklären. Die Reaktion der Senkung auf verschiedene Temperaturen bedarf daher weiterer eingehender Untersuchungen, die den Rahmen der vorliegenden Aufgabe überschreiten würden.

Parallelgehend mit diesen Temperaturversuchen wurde die *Viscosität*[1]) im Citratplasma bei Aufbewahrung bei 22° C. verfolgt. Der Gedanke dabei war, daß evtl. die Veränderung der Senkung infolge der Aufbewahrung durch eine Änderung der Viscosität bedingt sein könnte. Die Viscosität spielt dabei nicht nur eine Rolle im Rahmen der Stokesschen Formel, sondern auch durch Veränderung der Klebekraft der Plasmakolloide, die ja zur Erklärung der Autoagglutination mit herangezogen worden ist.

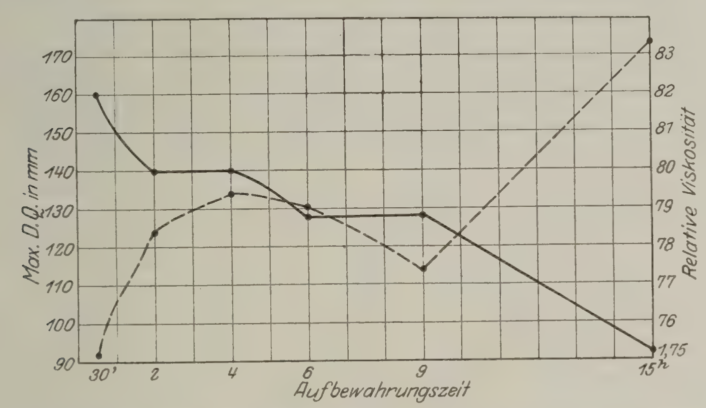
Die Viscosität des Citratplasmas wurde mit dem Viscosimeter von *Hess* (großes Laboratoriumsmodell mit Wassermantel [Temp. 23° C.] und konstantem, mittels Manometer kontrolliertem Druck von 25 cm Hg) gemessen. Denn bei der hier nötigen Genauigkeit muß die Temperatur und der Druck nach *Rothlin* sorgfältig eingehalten werden.

Trägt man in ein Koordinatensystem (s. Kurve 6,) die max. D. Q. nach verschieden langer Aufbewahrungszeit ein und darüber die gleichzeitig gemessenen Plasmaviscositäten, so scheint eine Beziehung deutlich vorhanden zu sein derart, daß zu rascher Senkung, im Gegensatz

[1]) *Oettingen*, Beiträge zur Frage der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blkp. im menschlichen Blute. Biochem. Zeitschr. **118**, 67. 1921.

zu *Krüger*[1]) eine niedere Viscosität, und umgekehrt zu langsamer Senkung eine hohe Viscosität gehört.

Diese Beziehung ist also gleichsinnig mit derjenigen, die zwischen diesen Größen im Stokesschen Gesetz besteht. Da aber die Veränderung der Viscosität nur 4,5% beträgt, während die S. G. sich um 42,5% verändert, ist eine direkte Abhängigkeit im Sinne der Stokesschen Formel nicht gut möglich, eher ein Zusammenhang der Plasmaviscosität mit den Agglutininen.




Kurve 6. Reziprokes Verhalten von max. D. Q. (———) und relativer Plasmaviscosität (- - - -) (Ordinaten) bei längerer Aufbewahrung (Abszisse).

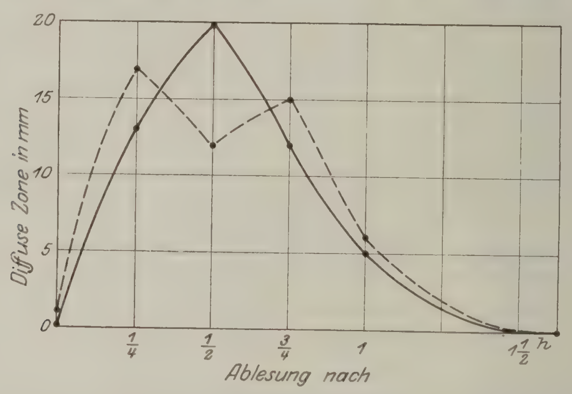
### *Bedeutung der diffusen Grenze.*

Eine sehr eigenartige Erscheinung bei der Senkung ist die diffuse Grenze[2]) zwischen Plasma und Erythrocytensäule. Während beim einen Blut von Anfang an die Grenze auf Bruchteile eines Millimeters genau definiert ist, kann man in anderen Fällen im größten Zweifel sein, wie die Senkung abzulesen sei, denn die diffuse Zone kann viele Millimeter breit sein. Bei sehr rascher Senkung sieht man mitunter von bloßem Auge die großen Agglomerate sich senken, während die kleinen von der entgegengesetzten Strömung des Plasmas hinaufgerissen werden. So wird der Unterschied zwischen großen und kleinen Agglomeraten — auf diesem Unterschied beruht ja die diffuse Grenze — sekundär noch durch die aufwärts gerichtete Plasmaströmung vergrößert. Warum sich aber in einem Fall fast nur gleich große Agglomerate bilden und im anderen Fall solche verschiedenster Größe, ist damit natürlich noch nicht gesagt.

[1]) *Krüger*, Beiträge zur Frage der Senkungsgeschwindigkeit der Er. Zeitschr. f. Biol. **79**, 77. 1923.

[2]) *Engel*, Unscharfe Grenze bei der Sedimentierung der Er. im Citratblut und im nativen Zustand im U-Röhrchen. Wien. Arch. f. inn. Med. **9**, 45. 1924. — *Berczeller* und *Wastl*, Über die Sedimentierung von Suspensionen und die Senkung der Erythrocyten. Bioch. Zeitschr. **140**, 368. 1923.

Es wurde daher untersucht, ob zwischen der unscharfen Grenze und der Aufbewahrungszeit eine Beziehung bestehe. Bei einem rasch senkenden Blut (1- und 2-Stundenwert 109 bzw. 132 mm) war die diffuse Zone am größten nach einer halben Stunde, wenn das Blut sofort nach der Punktion angesetzt wurde. Nach der ersten halben Stunde nahm die Breite der Zone erst rasch, dann langsamer ab. Bei ihrer größten Entwicklung war sie 20 mm hoch. Nach 2 Stunden Aufbewahrung zeigte das gleiche Blut ein ganz anderes Bild. Die größte Breite von 17 mm fand sich schon nach einer Viertelstunde, ging dann nach einer weiteren Viertelstunde auf 12 mm zurück, um nach Dreiviertelstunden wieder auf 15 mm zu steigen. Darauf folgte ein starker Abfall nach einer Stunde auf 6 mm und nachher ein allmähliches Schwinden. Die Erscheinung klang also wie ein rhythmischer Vorgang allmählich in Schwingungen aus.




Kurve 7. Größe der diffusen Zone (Ordinate) in Beziehung zur Senkungszeit (Abszisse) bei Ansetzen der Senkung sofort (————) und nach 2 Stunden (– – – –) nach der Blutentnahme. Citratblut. Temp. 22° C.

In einem anderen näher untersuchten Fall zeigte sich das gleiche Verhalten. Auf eine ähnliche rhythmische Erscheinung wurde schon oben hingewiesen.

Die diffuse Zone wurde auch beobachtet bei den Versuchen über den Einfluß der Temperatur. Bei 21° und 37° C. wurde die größte Breite nach einer halben Stunde, und zwar gleichzeitig mit dem größten D. Q. beobachtet. Bei 2° C. war die diffuse Zone am größten nach der ersten Viertelstunde, auch wieder gleichzeitig mit dem größten beobachteten D. Q. Die Senkungsgeschwindigkeit war, wie wir sahen, in der Kälte wesentlich erhöht, und gleichsinnig war auch die diffuse Grenze verbreitert. Es scheint also zwischen dem D. Q. und der Größe der diffusen Zone eine enge Beziehung zu bestehen, da beide Kurven parallel gehen.

### *Zur Kasuistik.*

Wie früher beim Fieber, so handelt es sich jetzt bei der S. R. darum, durch möglichst eingehende kasuistische Untersuchungen immer genauere diagnostische Schlüsse aus der S. R. zu ziehen. Dabei ist es nötig, auch auf Einzelheiten des Senkungsablaufes, wie die oben besprochene diffuse Grenze, den Zeitpunkt des max. D. Q. usw. zu achten. Es wurde daher versucht, zwischen diesen Einzelerscheinungen des Senkungsablaufes und bestimmten Krankheiten Beziehungen zu finden.

Was zunächst die *unscharfe Grenze* anbetrifft, so trat sie bei 115 Fällen 61 mal auf, d. h. in 53% der Fälle. Bei 19 von diesen 61 Fällen = 31% fällt das Maximum der unscharfen Zone mit dem max. D. Q. genau zusammen. Bei weiteren 32 Fällen = 53% ist die diffuse Grenze während mehrerer Zeitabschnitte gleich groß, und die max. S. G. fällt wenigstens in irgendeinen dieser Zeitabschnitte. Bei 84% ist daher ein Parallelismus vorhanden. Bei 10 Fällen = 16% fällt dagegen das Maximum der unscharfen Zone mit der größten S. G. nicht zusammen.

Berechnet man von den 61 Fällen mit diffuser Grenze den durchschnittlichen max. D. Q., so ergibt sich 75 mm/h, mit den Grenzwerten 22—200. Bei 54 Fällen mit scharfer Grenze ergab sich dagegen ein durchschnittlicher max. D. Q. von 17,5 mm/h und den Grenzwerten 2—60. Wenn die starke Streuung und Überschneidung beider Gruppen auch noch auf andere wichtige Faktoren hinweist, so tritt die Tatsache, daß im allgemeinen die diffuse Grenze mit rascher Senkung zunimmt, doch deutlich hervor. Auch *Linzenmeier* sah diese Erscheinung bei manchen Fällen rasch senkenden Blutes[1]).

Diesem Parallelismus entspricht der Befund, daß bei einer diffusen Zone, die größer ist als 3 mm, dieselbe in der ersten halben Stunde auftritt. Ferner wird beim Hirudinblut, entsprechend dem rascheren Ablauf der Senkung, auch das Maximum der unscharfen Zone mehr an den Beginn der Senkung verschoben.

Mit der Zeit nach der Blutentnahme nimmt mit der S. G. auch die Größe der diffusen Zone ab.

Beziehungen zwischen der diffusen Grenze und der Art der Erkrankung scheinen nach unserem Material nicht zu bestehen.

Wenn dieser Zusammenhang zwischen S. G. und diffuser Grenze bei der gewöhnlichen Art der Ablesung nicht zu bestehen scheint, und die unscharfe Zone daher als etwas Besonderes auffällt, so rührt das daher, daß die 1- und 2-Stundenablesung den Ablauf der Senkung bei weitem nicht so genau wiederzugeben vermag, wie der D. Q. bei Ablesung in kürzeren Intervallen. *In der Mehrzahl der Fälle scheint vielmehr die diffuse Zone*

---

[1]) *Linzenmeier* im Handbuch Halban und Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes. Urban & Schwarzenberg.

*von der momentanen S. G. abzuhängen, und eine besondere diagnostische Bedeutung kommt ihr nicht zu.*

Wir haben weiter versucht, für den Zeitpunkt, in dem der max. D. Q. auftritt, eine Beziehung zu finden. Bei der gewöhnlichen 1- und 2-Stundenablesung ist manchmal die Senkung in der ersten Stunde größer, manchmal in der zweiten, d. h. die S-Form, die anfängliche Hemmung, scheint ziemlich wahllos verteilt zu sein. Ordnet man nun die Fälle nach dem Zeitabschnitt, in dem die max. S. G. aufgetreten ist, so finden die Diagnosen sich in den einzelnen Gruppen so regellos verteilt, daß ein *Zusammenhang zwischen Art der Erkrankung und Zeitpunkt des max. D. Q. nicht festgestellt werden kann.*

Es wurde daher untersucht, ob zwischen dem Zeitpunkt, in dem die max. S. G. auftritt und der Größe dieser maximalen Geschwindigkeit im Mittel ein Zusammenhang besteht. Ein solcher besteht nun tatsächlich, wie Tab. 4 zeigt.

Tabelle 4. *Die Abhängigkeit des zeitlichen Auftretens des max. D. Q. von der max. S. G.*

| Zeitpunkt des max. D. Q. | Anzahl der beobachteten Fälle | Max. Differenzenquotient (mm) | |
|---|---|---|---|
| | | Errechnetes Mittel | Grenzwerte |
| $1./_4{}^h$ | 2 | 116 | 106—126 |
| $2./_4{}^h$ | 18 | 114 | 93—147 |
| $3./_4{}^h$ | 28 | 112 | 77—130 |
| $4./_4{}^h$ | 26 | 98 | 46—126 |
| $5.–6./_4{}^h$ | 27 | 81 | 52—102 |
| $7.–8./_4{}^h$ | 7 | 76 | 62—89 |

*Je größer im Durchschnitt die max. S. G. ist, umso früher tritt dieselbe gewöhnlich auch auf.* Besonders merkwürdig ist, daß von der 2. Viertelstunde an der Durchschnitt der max. D. Q. von einer Viertelstunde zur anderen immer um ungefähr die Hälfte heruntergeht. (1. Viertelstunde = 116; 2. = 111; 3 = 62; 4. = 32; 5.–8. = $15^1/_2$ mm.)

Auch zwischen der S-Form der Kurve und der Art der Erkrankung scheint also keine diagnostisch brauchbare Beziehung zu bestehen.

Da zwischen *Körpertemperatur* und S. G. ein gewisser Zusammenhang besteht, wenn auch vielleicht nur derart, daß beide der sekundäre Ausdruck einer Grundstörung im Zellchemismus sind, so ist doch für die diagnostische Auswertung von größter Bedeutung, wie weit ein Parallelismus besteht und wie weit daher eine sorgfältige Temperaturmessung die Anstellung der S. R. überflüssig macht. Es wurde daher gleichzeitig mit der Blutentnahme die Körpertemperatur gemessen. Tab. 5 zeigt die Beziehung zwischen beiden Größen.

Tabelle 5. *Beziehung zwischen Körpertemperatur und max. D. Q.*

| Körper-temperatur C° | Anzahl der Fälle | Max. Differenzenquotient (mm) | |
|---|---|---|---|
| | | Mittelwerte | Grenzwerte |
| 35,6—36,0 | 10 | 36,3 | 11—76 |
| 36,1—36,5 | 59 | 37,3 | 4—172 |
| 36,6—37,0 | 24 | 56,3 | 4—148 |
| 37,1—37,5 | 12 | 58,5 | 2—136 |
| 37,6—38,0 | 6 | 95,3 | 12—200 |
| 38,1—38,5 | 3 | 80,7 | 22—124 |
| 38,6—39,0 | 1 | 72 | — |
| 39,1—40,0 | 1 | 100 | — |

Die Streuung ist eine sehr große und zeigt, wieviel häufiger, als man gewöhnlich meint, trotz normaler Körpertemperatur die Senkung stark erhöht ist und, wenn auch seltener, umgekehrt. Die eine Untersuchung kann also die andere nicht ersetzen.

## *Zusammenfassung.*

1. Für wissenschaftliche Zwecke ist die Angabe des Differenzenquotienten, d. h. die maximale Senkungsgeschwindigkeit, die in irgendeinem Abschnitt des Senkungsverlaufes auftrat, bezogen auf eine Stunde, diejenige Form der Wiedergabe, welche den tatsächlichen Ablauf am besten darstellt. Auch für praktische Zwecke ist der Differenzenquotient dann, wenn es sich um die Erkennung feiner Unterschiede handelt, etwa bei der fortlaufenden Untersuchung der S. R. und ihrer Schwankungen, ein exakterer Ausdruck der Reaktion, während für gewöhnliche praktische Zwecke die Westergrensche Ablesung genügt. Vervollständigt wird die Charakteristik des Senkungsablaufes durch Angabe des Zeitabschnittes, in dem die maximale Senkungsgeschwindigkeit eingetreten ist. Der 1- und 2-Stundenwert kann oft ein ganz anderes Bild, das der Wirklichkeit nicht entspricht, vortäuschen.

2. Die gegenseitige Hemmung der sinkenden Agglomerate tritt zeitlich um so früher ein, je größer die Agglomerate sind, und zeitlich um so später, je kleiner sie sind. Dagegen beginnt bei kleinen Agglomeraten die gegenseitige Behinderung schon in den obersten Abschnitten des Röhrchens. Einen oberen Teil des Senkungsröhrchens, in dem eine Ablesung der freien Senkung, unbeeinflußt durch die gegenseitige Behinderung der Teilchen möglich wäre, gibt es nicht. Die Angabe des Zeitpunktes, in welchem die obere Blutkörperchengrenze bestimmte Strecken durchmißt, hat daher keine Vorteile gegenüber der reinen Westergrenschen Methode.

3. Die Zeit der Aufbewahrung nach der Blutentnahme hat eine größere Bedeutung, als ihr meistens zuerkannt wird, da von Anfang an die Wirk-

samkeit der Autoagglutinine nachläßt. Um vergleichbare Werte zu bekommen, muß daher immer zur selben Zeit nach der Blutentnahme die Reaktion angesetzt werden.

4. Der Vergleich der Senkung bei Gerinnungshemmung durch Citrat, Hirudin und paraffinierte Röhrchen zeigt bedeutende Unterschiede und vor allem eine beträchtliche Hemmung durch den Citratzusatz. Auch die Abnahme der Senkungsgeschwindigkeit durch die Aufbewahrung ist beim Citrat am größten.

5. Die Aufbewahrung des Blutes bei verschiedenen Temperaturen zeigt in unseren Versuchen im Gegensatz zu früheren Angaben zum Teil eine starke Beschleunigung der Senkung durch Kälte.

6. Das Nachlassen der Senkung bei der Aufbewahrung in der Kälte zeigt einen eigenartig rhythmischen Ablauf.

7. Beim Aufbewahren des Blutes zeigt sich eine reziproke Beziehung zwischen Plasmaviscosität und maximaler Senkungsgeschwindigkeit.

8. Die in vielen Fällen beobachtete unscharfe Grenze zwischen Plasma und Blutkörperchensäule ist vor allem abhängig von dem maximalen Differenzenquotienten und tritt gleichzeitig mit ihm auf.

9. Ein Zusammenhang zwischen Größe der unscharfen Zone und bestimmten Krankheiten besteht nicht, sondern sie scheint vor allem von der maximalen Senkungsgeschwindigkeit abzuhängen.

10. Die maximale Senkungsgeschwindigkeit tritt in manchen Fällen früher, bei anderen später auf, d. h. die Kurve ist mehr oder weniger S-förmig gebogen. Auch hier zeigt sich kein Zusammenhang mit bestimmten Krankheiten, sondern wieder eine Abhängigkeit von der maximalen Senkungsgeschwindigkeit.

11. Zwischen Körpertemperatur und Größe der Senkungsgeschwindigkeit besteht nur in groben Zügen ein Parallelismus, so daß im einzelnen Fall häufig sehr große Abweichungen sich finden, die keinen Schluß von dem einen Symptom auf das andere gestatten.

12. Versuche photographischer Registrierung führten zu keinem vollständig befriedigenden Resultat.

Herrn Prof. *R. Staehelin* spreche ich für die Überlassung des Materials und Herrn Priv.-Doz. Dr. *K. v. Neergaard*, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung die Arbeit durchgeführt wurde, meinen besten Dank aus.

(Aus der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Leningrader medizinischen Instituts. — Dir. Prof. *G. Lang.*)

# Klinische Beobachtungen über die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen,

## mit besonderer Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen osmotischer Resistenz und regeneratorischer Funktion des erythroblastischen Gewebes.

Von

**Dr. A. D. Swjatskaja.**

Mit 17 Kurven.

*(Eingegangen am 31. Juli 1926).*

Die verhältnismäßig alte Frage der osmotischen Erythrocytenresistenz scheint in der letzten Zeit wieder erhöhtes Interesse zu erwecken (siehe das Referat von *Simmel*). Es muß jedoch mit *Hamburger* zugegeben werden, daß bisher die Resultate nicht der angewandten Mühe und Arbeit entsprechen. Gewiß hat *Hamburger* auch darin Recht, daß daran der Mangel an einer einheitlichen und einwandfreien Methodik zum großen Teil schuld ist. Aber außerdem hemmt die Arbeiten über die osmostische Erytrhocytenresistenz auch der Mangel an klaren Vorstellungen über die Genese der Resistenzveränderungen der roten Blutkörperchen unter den verschiedenen physiologischen und pathologischen Verhältnissen und der Mangel an bestimmten Vorstellungen über den Zusammenhang zwischen der osmotischen Resistenz und den anderen biologischen Eigenschaften der roten Blutkörperchen und den an ihnen sich abspielenden Vorgängen. Hier müssen weitere experimentelle und klinische Arbeiten einsetzen. Wir haben uns bemüht, sowohl experimentell als auch klinisch in dieser Richtung wenn auch einen kleinen Schritt weiterzukommen und teilen in der vorliegenden Arbeit die Resultate unserer klinischen Beobachtungen mit.

Bekanntlich unterscheiden sich die roten Blutkörprechen bei ein und demselben Individuum durch eine verschiedene osmotische Resistenz. Einen zahlenmäßigen Ausdruck für dieses Verhalten gab als erster *G. Lang*, der folgende osmotische Resistenzwerte für die einzelnen Fraktionen des normalen Menschenblutes aufstellte.

Bei einer Blutverdünnung von 1 : 200 und Zimmertemperatur werden bei 5 Min. währender Einwirkung

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| in 0,55—0,06% | NaCl-Lösung gelöst ca. | 1% | der Gesamterythrocyten | |
| in 0,50—0,55% | „ „ „ | 6% | „ | „ |
| in 0,45—0,50% | „ „ „ | 30% | „ | „ |
| in 0,40—0,45% | „ „ „ | 80% | „ | „ |
| in 0,35—0,40% | „ „ „ | 95% | „ | „ |
| in 0,30—0,35% | „ „ „ | 100% | „ | „ |

Ein solches differentes Verhalten der roten Blutkörperchen zu hypotonischen Lösungen ist insofern beobachtenswert, als es die Möglichkeit bietet auf Grund physikalisch-chemischer Eigenschaften eine Differenzierung der roten Blutkörperchen durchzuführen.

Unwillkürlich erwächst damit die Frage, ob es nicht gelänge an Hand eines solchen unterschiedlichen Verhaltens der roten Blutkörperchen eines Individuums einen tieferen Einblick in das Leben der roten Blutkörperchen, sowohl in der Norm als auch unter pathologischen Verhältnissen zu gewinnen. In erster Linie wäre dabei natürlich die Frage zu entschieden, wodurch die verschiedene osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen eines Individuums bedingt ist?

Da das Blut sich ständig erneuert, und die Bluterneuerung durch Ersatz der absterbenden Erythrocyten seitens der im Knochenmark neuentstehenden roten Blutkörperchen gewährleistet wird, so muß daraus gefolgert werden, daß die einzelnen Erythrocyten des Blutes von verschiedenem Alter sind. Es läge der Gedanke nahe die verschiedenen Werte der osmotischen Resistenz mit dem verschiedenen Alter der roten Blutkörperchen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen und gegebenen Falles aus den Resistenzwerten auf das Alter der Erythrocyten bzw. auf das Verhältnis von jungen und alten Formen im Einzelfall zu schließen.

Sollte ein solcher Kausalkonnex tatsächlich bestehen, so wäre damit der Weg geebnet für eine einfache und sichere Methode zum Nachweis der funktionellen Leistungen des erythroblastischen Gewebes bzw. zur Ermittlung der Intensität der Erythropoese.

Daß die Schaffung einer solchen Methode zu den dringlichen Bedürfnissen der Klink gehört, erhellt aus der Bedeutung dieser Frage für die Prognose und Therapie der Anämien und für eine Erweiterung unseres Wissens auf dem Gebiete der Anämiepathogenese.

Wenn auch bereits von einer Reihe von Autoren auf Wechselbeziehungen zwischen osmotischer Resistenz und dem Alter der Erythrocyten hingewiesen wurde, so fehlte es dennoch bis vor kurzem an Versuchen die Erscheinungen der osmotischen Resistenz für eine Beurteilung der Erythropoese klinisch nutzbar zu machen. Erst in den letzten Jahren erschienen einige Arbeiten, in denen die osmotische Resistenz der

Erythrocyten zur Beurteilung des Alters der roten Blutkörperchen, und auf diesem Wege zur Bewertung der Erythropoese, sowohl im Experimentalversuch als am Krankenbett verwendet wurde. Als erste wären die Arbeiten von *Schustroff* und seiner Mitarbeiter zu erwähnen. *Schustroff* geht aber von der Voraussetzung aus, daß die osmotische Resistenz mit zunehmendem Erythrocytenalter zunimmt, während, bekanntlich, alle anderen Autoren, die die Frage über den Zusammenhang zwischen Alter und Resistenz erörtern, gerade das Gegenteil annehmen (*Snapper*, *Morawitz* und *Patt*, *Handowsky*, *Bauer* und *Aschner*).

Wir stellten uns zunächst die Aufgabe die Frage über die Wechselbeziehungen zwischen osmotischer Resistenz und dem Alter der roten Blutkörperchen experimentell in Angriff zu nehmen.

Eine erneute Bearbeitung dieser Frage war um so notwendiger, als alle früheren diesbezüglichen Untersuchungen, *Schustroffs* mit eingeschlossen, die Wechselbeziehungen zwischen Alter und Resistenz der roten Blutkörperchen nur durch ein Gegenüberstellen der osmotischen Resistenzschwankungen und der zeitlich damit koinzidierenden Erythrocytenzahlen zu erfassen suchten. Zieht man aber in Betracht, daß die jeweilige Erythrocytenzahl als Resultate zweier entgegengesetzt wirkenden Faktoren — der Erythropoese und der Erythrolyse — aufgefaßt werden muß, so ergibt sich daraus, daß die Schwankungen der Erythrocytenzahl allein genommen, ohne Berücksichtigung der hierbei mitbeteiligten Momente keinerlei Rückschhlüsse auf das Alter der Erythrocyten zulassen. So kann zum Beispiel eine vermehrte Erythrocytenzahl in dem einen Fall bedingt sein durch eine gesteigerte Erythropoese, in einem anderen Falle durch eine herabgesetzte Erythrolyse; dementsprechend würden wir im 1. Fall eine Vorwiegen von jugendlichen, im 2. — von alten Formen anzunehmen, haben. Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß bei Verwertung der einfachen Korrelation zwischen osmotischer Resistenz und Erythrocytenzahl, als Gradmesser für das Alter der Blutkörperchen, man zu irrtümlichen Schlußfolgerungen gelangen kann, wie es tatsächlich auch bei den *Schustroff*schen Beobachtungen der Fall gewesen ist.

Einen Weg, der einen tatsächlichen Erfolg versprach, beschritt als erster *Simmel*, der in Vitroversuchen, beim Studium der Wechselbeziehungen zwischen Vitalgranulierung und osmotischer Resistenz nachweisen konnte, daß die jugendlichen Erythrocyten, zu denen zweifellos gerade die vitalgranulären Formen gehören, eine erhöhte Resistenz aufweisen. Diese Befunde konnten im allgemeinen durch die Untersuchungen von *Istomanowa* und *Mjasnikoff* aus der Klinik von *G. Lang* bestätigt werden.

Berücksichtigt man aber die aktuelle Bedeutung des Resistenzphänomens als Gradmesser für die Erythropoese, so ergibt sich daraus

die Notwendigkeit das bereits vorliegende Tatsachenmaterial zu erhärten und durch weitere Untersuchungsmethoden zu ergänzen. Zu diesem Zwecke dienten gemeinsam mit Dr. *Istamanowa* angestellte Untersuchungen, bei denen im Kaninchenversuch experimentelle Anämien durch Aderlaß und Pyrodin erzeugt wurden und in Parallelreihen nicht nur die osmotische Resistenz, Erythrocytenzahl und Hämoglobinmenge, sondern auch der Prozentgehalt vitalgranulärer Erythrocyten bestimmt wurde. Gleichzeitig damit wurde die Erythropoese durch systematische, histologische Untersuchungen des durch Rippenresektion entnommenen Markes kontrolliert.

Die hierbei erhobenen Befunde ergaben: 1. einen vollinhaltlichen Parallelismus zwischen dem Prozentgehalt an vitalgranulären Erythrocyten und der Intensität der erythroblastischen Knochenmarksfunktion (*Istamanowa*); und 2. ein gleiches Übereinstimmen zwischen jeweiligen osmotischen Resistenzwerten und entsprechendem Prozentgehalt an vitalgranulären Formen (*Swjatskaja*).

Auf Grund einer solchen Übereinstimmung halten wir uns für berechtigt festzustellen, daß die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen direkt proportional ist dem Alter der Erythrocyten; eine Feststellung, die einerseits im Gegensatz steht zu der Behauptung von *Schustroff* und anderseits nicht nur mit den Ansichten der bereits zitierten Autoren, sondern auch mit den jüngsten Arbeiten von *Simmel* und von *May* übereinstimmt.

In Anschluß daran stellten wir uns ferner die Frage, ob es möglich sei, auch im Rahmen der klinischen Bedürfnisse die osmotischen Resistenzwerte als Gradmesser für die regenerative Tätigkeit des erythroblastischen Gewebes zu verwerten?

Es geht bereits aus unseren experimentellen Beobachtungen hervor, daß die osmotische Resistenz nicht *nur* vom Alter der Erythrocyten abhängig ist, sondern zweifellos auch durch eine Reihe anderer Faktoren beeinflußt werden kann. So bewirkt zum Beispiel eine nach Aderlässen einsetzende Verdünnung des Blutplasmas durch Gewebssäfte eine *allgemeine* Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen (*Istamanowa*); ein entgegengesetztes Verhalten, d. h. eine allgemeine Resistenzsteigerung kann man nach Splenektomien bei Kaninchen beobachten (*Istamanowa, Mjassnikoff* und *Swjatskaja*). Auch ältere klinische Beobachtungen sprechen von verschiedenartigen Einflüssen auf die osmotische Resistenz der Erythrocyten, welche wohl kaum durch eine Veränderung des Alters der roten Blutkörperchen erklärt werden können: eine erhöhte osmotische Resistenz wird z. B. bei Retentionsikterus beobachtet, eine verminderte tritt als Regel bei hämolytischem Ikterus (bei vermehrtem Erythrocytenzerfall und gesteigerter Blutbildung) auf. Es sei jedoch hervorgehoben, daß die Verschiebungen der osmotischen Resistenz, wie sie bei derartigen

pathologischen Verhältnissen auftreten, sich, wie es scheint, auf *sämtliche* Erythrocyten erstrecken und auch die jungen Formen bei Resistenzverminderung nicht ausgeschlossen sind. So konnte *Simmel* z. B. feststellen, daß beim hämolytischen Icterus auch die vitalgranulären Formen (die jüngsten Elemente des roten Blutes) verminderte osmotische Resistenz aufweisen. Unter Berücksichtigung des bisher gesammelten Tatsachenmaterials über die Ursachen der osmotischen Resistenzverschiebung, stellten wird uns die Aufgabe, die osmotischen Resistenzschwankungen bei den verschiedenen pathologischen Prozessen zu studieren, um gleichzeitig damit die Frage zu klären, inwieweit solche Verschiebungen Rückschlüsse auf die Intensität der Erythropoese zulassen.

Von besonderem Wert ist bei solchen Untersuchungen die Anwendung einer Methodik, die es gestattet, die osmotische Resistenz der einzelnen Fraktionen der roten Blutkörperchen zu bestimmen.

Als durchaus unzulänglich muß jedes Verfahren bezeichnet werden, bei welchem nur die beginnende und vollständige Hämolyse als Ausdruck der sog. minimalen und maximalen Resistenz Berücksichtigung finden. Beschränkt man sich nur auf die Feststellung dieser beiden Werte, so kann man unter Umständen zu ganz falschen Vorstellungen bezüglich der Resistenz der überwiegenden Mehrzahl der roten Blutkörperchen gelangen. Von Wichtigkeit sind nicht nur diese Grenzwerte und die sogenannte Resistenzbreite, sondern auch die quantitative Verteilung der mit verschiedener Resistenz behafteten Erythrocyten innerhalb der gegebenen Breite. Ist zum Beispiel die Zahl der Erythrocyten mit maximaler und minimaler Resistenz nur gering, so kann der Resistenzwert für die überwiegende Mehrzahl der Erythrocyten sich in durchaus normalen Grenzen halten. Erwiesen kann es aber nur werden durch quantitative Bestimmung des ganzen Hämolysevorgangs. Ohne an dieser Stelle darauf näher einzugehen, sei auf die Arbeit von *Bauer* und *Aschner* verwiesen, welche auf die Bedeutung dieser Frage des näheren eingegangen sind. Die Wichtigkeit einer quantitativen Bestimmung der Erythrocyten mit verschiedener Resistenz erhellt auch aus unseren Befunden, die wir nur in Kurvenform wiedergeben werden.

*Methodik.* Eine Reihe von engen Reagensröhrchen werden mit je 2 ccm verschieden konzentrierter (0,7—0,2%) hypotonischer Kochsalzlösung versehen, und zwar mit Abstufungen von 0,02%. Zu jedem Röhrchen wird die gleiche Menge, und zwar 1 Tropfen auf 1 ccm einer Blutkörperchenaufschwemmung in 0,9% Kochsalzlösung (s. u.) hinzugefügt. Sorgfältiges Durchmischen und Stehenlassen 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Hernach Zentrifugieren und colorimetrische Bestimmung des in Lösung gegangenen Hämoglobins in jedem Reagensrohr. Die colorimetrische Bestimmung erfolgte durch Vergleich mit der ad hoc hergestellten Hämoglobinfarbenskala, die durch Lösung des gleichen Blutes (s. u.) in destilliertem Wasser hergestellt wurde. Durch weiter abgestufte Verdünnungen mit destilliertem Wasser konnte die entsprechende prozentual abgestufte Hämoglobinfarbenskala hergestellt werden.

Das zu untersuchende Blut wurde aus der Vena cubit. direkt in eine gerinnungshemmende Lösung (Kal. oxal. 0,28 — NaCl 0,8 — Aq. dest. 100,0) ungefähr āa aufgefangen, zentrifugiert, 1 mal mit 0,9 proz. NaCl-Lösung gewaschen, im Verhältnis von 1 Teil auf 5 Teile 0,9 proz. NaCl aufgeschwemmt und vor dem Gebrauch gründlich durchmischt.

Daß ein möglichst gleiches und einheitliches Verfahren bei allen Versuchen angewendet wurde (Zentrifugierdauer, Mischung, Zeiteinhaltung, Reinheit der Gefäße und Sterilität der Lösungen), versteht sich von selbst.

Den Beginn der Hämolyse bzw. die Minimalresistenz bestimmten wir nach denjenigen Reagensröhrchen, in welchen die ersten Anzeichen einer Gelbfärbung zu erkennen waren. Viel schwieriger gestaltete sich die Bestimmung der Gesamthämolyse bzw. der Maximalresistenz, da in konzentrierten Hämoglobinlösungen die quantitative (prozentuale) Hb.-Bestimmung, bzw. das Feststellen der Totallyse recht schwierig ist.

Während *Widal, Brulé, Chauffard* u. a. als Kennzeichen der Totalhämolyse das Verschwinden jeglichen Bodensatzes betrachten, beurteilt *Ribbière* die komplette Lyse auf Grund fehlender Trübung nach Aufschütteln des zentrifugierten Röhrchens. *May* registriert Totalhämolyse auf einem Umwege, indem er die der Totallyse vorausgehende inkomplette Lyse an der ringförmigen Satzbildung feststellt. Bei unseren Versuchen nahmen wir Totalhämolyse an, sobald kein makroskopisch sichtbarer Satz mehr nachweisbar war.

Den Hämolyseablauf stellen wir in Kurvenform dar. Pathologische Hämolysekurven stellen wir, der Übersichtlichkeit wegen, stets an die Seite von Normalkurven. Letztere werden, nach dem Vorgang von *May* als schraffierte Felder gezeichnet, deren linke Grenzlinie die geringste und deren rechte die größte Normalresistenz für alle Erythrocytenfraktionen darstellen. Sämtliche Normalkurven lassen sich innerhalb dieser Breite unterbringen.

Das Aufstellen der Normalkurven erfolgte an 10 gesunden Personen.

Auf der Abszisse finden sich die Konzentrationswerte der Kochsalzlösungen, auf der Ordinate die in Lösung gehenden Hämoglobinprozente.

Das von uns aufgestelllte „Normalfeld" der osmotischen Resistenz ist etwas schmäler, als das von *May* ermittelte, wobei solche Einengung im wesentlichen durch Linksverschiebung der Grenze für die größte normale Resistenz zustande kommt.

Die Resistenzkurve des untersuchenden Kranken wurde als dicke schwarze Linie eingezeichnet. Lagert sich die zu ermittelnde Kurve jenseits der Grenzlinien, die für die Norm ermittelt waren, so sprechen wir, ähnlich wie es *Arneth* für die Blutformel tut, von Linksverschiebung (Resistenzverminderung) oder Rechtsverschiebung (Resistenzerhöhung) der entsprechenden Kurve.

Es kann sich dabei um eine partielle oder eine totale Verschiebung handeln.

Wir begnügen uns nicht mit der kurvenmäßigen Darstellung des Hämolysevorgangs in seinen einzelnen Etappen, sondern ergänzen die Befunde durch eine weitere Kurve, in welcher wir die Differenzen zwischen den jeweiligen Erythrocytenmengen, die in zwei aufeinanderfolgenden Kochsalzkonzentrationen in Lösung gingen, zum Ausdruck bringen. Zu diesem Zwecke wurde aus dem in jedem Röhrchen ermittelten Hämoglobinwert, der entsprechende Wert des vorhergehenden Röhrchens in Abzug gebracht. Obwohl eine solche Kurve, allein für sich genommen, kaum von Bedeutung ist, gibt sie, als Ergänzung zur Hauptkurve, einen überaus klaren Einblick in die osmotischen Resistenzverhältnisse des im jeweiligen Blute vorherrschenden Typus; sie besagt, ob die große Mehrzahl der Erythrocyten einen niederen, mittleren oder hohen Resistenzwert aufweisen. Beim Studium dieser Wechselbeziehungen kann man sich leicht überzeugen, daß im Normalblut die

Mehrzahl der Erytrhocyten bei einer Konzentration von 0,42—0,40% in Lösung geht und daß somit das Normalblut durch ein Vorwiegen der Erythrocyten mittlerer Resistenz gekennzeichnet ist. Die unter pathologischen Verhältnissen erhobenen Befunde wurden als feinpunktierte Kurven gezeichnet, die Norm als feine ausgezogene Linie.

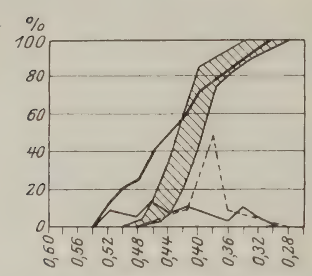
Unsere Untersuchungen erstreckten sich in ganzen auf 100 Fälle. Die Anämiefälle wurden wiederholt untersucht, stets im Anschluß an die allgemeine Blutuntersuchung.

*1. Gruppe: sekundäre, speziell posthämorrhagische Anämien* (17 Fälle).

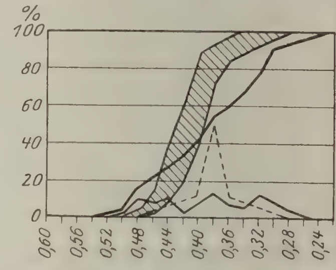
Von 17 Fällen dieser Gruppe entsprach die osmotische Resistenz nur in 3 Fällen, bei denen eine Anämie mäßigen Grades bestand, der Norm. In allen übrigen Fällen mit stark ausgesprochenem Anämiebefunde waren Abweichungen der Hämolysekurven vorhanden. Charakteristisch ist für diese Gruppe die vermehrte Resistenzbreite. Entweder ist das obere Ende der Kurve nach rechts verschoben und verlängert, oder das untere nach links, oder beide gleichzeitig im entsprechenden Sinne. 3 Fälle von posthämorrhagischer Anämie beanspruchen, wie uns scheint, ein besonderes Interesse, da wir die Möglichkeit hatten, die Hämolysekurven sowohl auf der Höhe der Blutungen bei gesunden Blutwerten, als auch nach Sistierung der Blutungen, bei sich besserndem Blutbefund, aufzustellen. Im 1. und 2. Fall entwickelte sich die Anämie nach Hämorrhoidal- und im 3. Falle nach Uterusblutungen. Bei Fall 2 war außerdem noch Lungen-Tbc. (fibröse Form) und Malaria konstatiert worden, und beim 3. Fall war als Grundleiden eine Thrombopenia haemorrhagica festgestellt worden. Ungeachtet dessen, zeigten die Hämolysekurven, sowohl die, welche der Acme der Anämie entsprachen, als auch diejenigen, die nach Sistierung der Blutungen, bei sich besserndem Blutbefund erhalten wurden, in allen 3 Fällen unter sich eine weitgehende Übereinstimmung. Während alle 3 Kurven, die der Acme der Anämie entsprachen, eine Verschiebung des unteren Kurventeils nach links aufweisen (Kurve 1 und 3), tritt nach Sistierung der Blutungen obige Linksverschiebung zurück, während im oberen Kurventeil eine deutliche Rechtsverschiebung nachgewiesen wird (Kurve 2 und 4). *Zu dieser Zeit konnte in allen diesen Fällen eine starke Vermehrung der vitalgranulären Erythrocyten nachgewiesen werden, die auf eine erhöhte erythroblastische Funktion schließen ließ.* In einem anderen Fall ergab die ca. 10 Tage nach einer starken Darmblutung (Rectumulcus) durchgeführte Resistenzprüfung sehr hohe Resistenzwerte für die Erythrocytenkategorien von hoher Resistenz (oberes Ende der Kurve). Im Blut Normoblasten und 15% vitalgranulärer Formen. Wenige Tage hernach — Tod, Sektionsbefund — rotes Knochenmark.

Außer diesen Fällen beansprucht auch der Fall der Kurve 4a besonderer Beachtung, bei dem eine ausgesprochene Resistenzverminderung fest-

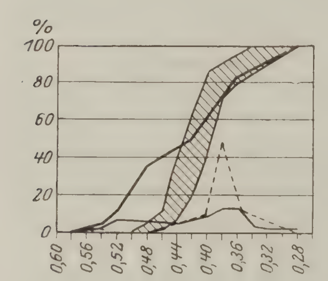
gestellt wurde. Klinisch handelte es sich um eine typische aplastische Anämie. (Auf 2000 Erythrocyten 1 vitalgranulierter.) Die Resistenzkurve ist in toto nach links verschoben, und zwar, je weiter nach unten, desto mehr. Sektion — ein für aplastische Anämie typischer Befund.



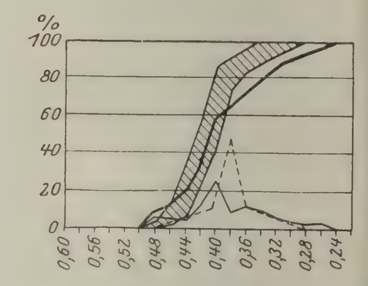

**Kurve 1. Blutungsanämie während der Blutung. Hämogl. 18%, Erythrocyten 1 170 000. F. J. 0,75 vitalgran. Er. 0,3%.**



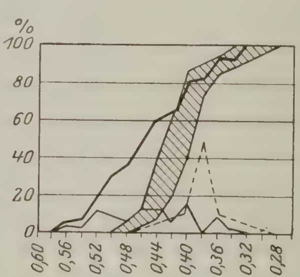

**Kurve 2. Derselbe Fall wie 1 nach Sistieren der Blutung. Hämogl. 42%. Erythrocyten 2 320 000. F. J. 0,95 vitalgran. Er. 1,9%.**




**Kurve 3. Blutungsanämie während der Blutung.**




**Kurve 4. Derselbe Fall wie 3 nach Sistieren der Blutung.**




**Kurve 4 a. „Aplastische“ Anämie. Hämogl. 24%, Erythrocyten 1 710 000. F. J. 0,7 vitalgran. Er. 0,05%.**

*2. Gruppe. Anämien vom perniziösen Typus* (12 Fälle).

Von 12 Fällen, die zu der perniziösen Form zugerechnet wurden, handelte es sich in 4 Fällen und Botriocephalusanämien, in den übrigen Fällen konnten keinerlei bestimmte auslösende Ursachen nachgewiesen

werden. Alle Kranken wurden wiederholt untersucht und befanden sich mehrere Monate unter unserer Beobachtung.

In 6 Fällen von 12 blieben die Resistenzwerte während des ganzen Krankheitsverlaufes in normalen Grenzen.

In denjenigen Fällen, in welchen die Resistenz von der Norm abwich, wiegt meist während der Verschlechterung des Blutbildes eine Tendenz zu herabgesetzten Resistenzwerten vor. Selbst in solchen Fällen, in denen die Resistenzkurve während der ganzen Beobachtungszeit sich in normalen Grenzen hielt, war dennoch meist während der Exacerbationen eine Tendenz zur Resistenzverminderung zu vermerken, und, umgekehrt, trat während der Remissionsperioden eine Tendenz zur Resistenzsteigerung auf.

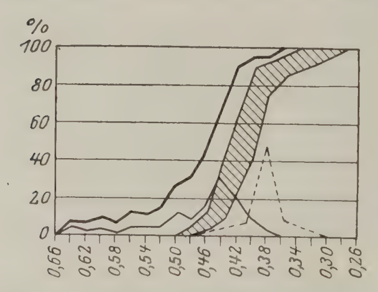
In 4 Fällen konnte beim Eintritt gesteigerter Regeneration von Erythrocyten eine charakteristische Verlagerung und Verlängerung des oberen Kurventeiles nach rechts festgestellt werden. Einen prinzipiellen Unterschied zwischen Botriocephalus- und kryptogenetischen perniziösen Anämien konnten wir nicht nachweisen. In einigen Fällen von Botriocephalusanämien waren die besagten Veränderungen, wenn nach Austreibung des Bandwurms die Anämie zurückging, besonders deutlich ausgesprochen.

Dies veranschaulicht am besten der Fall Kurve 5, 6 und 7.

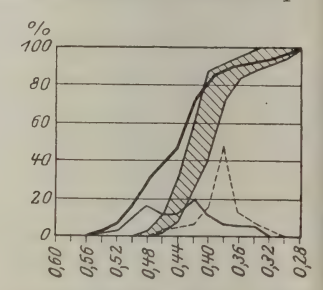
Andererseits haben wir in einem Fall von Anaemia botriocephalica gerade das entgegengesetzte Verhalten beobachtet. (Kurve 8 und 9.) Auf der Höhe der Anämie eine ausgesprochene und für alle Kategorien gleichmäßige Resistenzsteigerung und nach einer ausgesprochenen Besserung des Blutbefundes ein Sinken derselben bis in das Bereich der Norm. Ihrem klinischen Bilde nach beurteilt, war ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen 2 Fällen nicht feststellbar. Ein derartig wechselndes Bild der Resistenzwerte konnte auch bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie beobachtet werden. Im Falle der Kurven 10 und 11 stimmten 2 zu verschiedener Zeit ausgeführte Bestimmungen der Resistenz fast vollständig überein, während die entsprechenden Blutbefunde durchaus verschieden waren.

Zusammenfassend kann darauf hingewiesen werden, daß bei perniziöser Anämie ein recht wechselvolles Bild der osmotischen Resistenz beobachtet wird, wie dies ja auch in der Literatur vielfach erwähnt wird. Solches Verhalten läßt sich nur durch die Annahme erklären, daß gerade bei der perniziösen Anämie die Resistenz durch sehr verschiedenartige Einwirkungen beeinflußt wird. Als ständige resistenzbestimmende Faktoren wären die hämolytischen Einwirkungen und das Altersmoment der Erythrocyten zu nennen. Die gesteigerte Hämolyse wurde, auch in unseren Fällen von perniziöser (Botriocephalus-)Anämie, durch eine ausgesprochene Bilirubinanämie angezeigt. Daß außer diesen

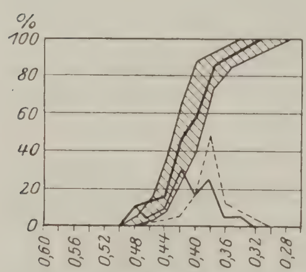
beiden, die Resistenz beeinflussenden Faktoren, noch eine Reihe von weiteren Momenten, physikalisch-chemischer Natur in dieser Hinsicht zu berücksichtigen sein werden, ist mehr als wahrscheinlich. Die kompli-



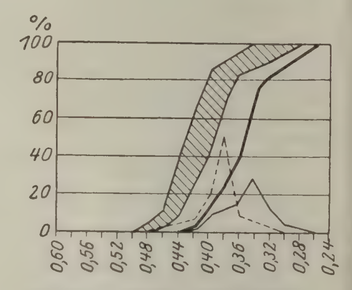

Kurve 5. Anaemia botriocephal. 21. XI. Erythroc. 800 000. Hämogl. 25%. F. J. 1,5. Bilirubinämie 50 mg. Herzfeld; vitalgran. Er. 5%.



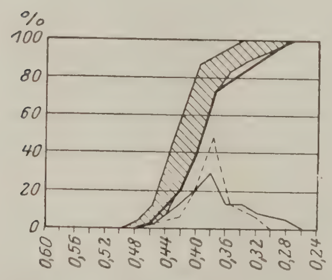

Kurve 6. Derselbe Fall wie 5. — 29. XI. Erythrocyten 2 040 000, Hämogl. 35%. F. J. 0,9; vitalgran. Erythroc. 25%.



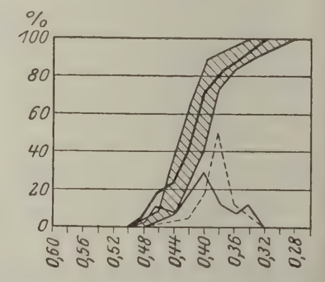

Kurve 7. Derselbe Fall wie 5. - 14. XII. Erythroc. 3 360 000. Hämogl. 60 %. F. J. 0,9; vitalgran. Erythroc. 1,5%.




Kurve 8. Anaemia botriocephalica. — 23. IX. Erythroc. 1 150 000. Hämogl. 35%; vitalgran. Erythroc. 0,02%.




Kurve 9. Derselbe Fall wie 8. - 16. XII. Erythroc. 2 380 000. Hämogl. 78% vitalgran. Erythroc. 0,2%.

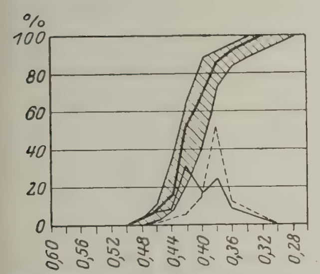



Kurve 10. Anaemia perniciosa. - 20. IX. Erythroc. 1 330 000. Hämoglob. 38%. F. J. 1,4 vitalgran. Erythrocyten 0,3%.

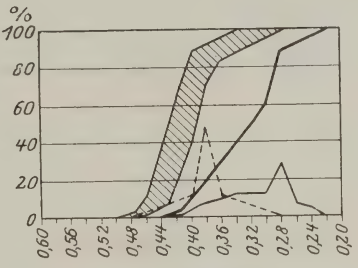
zierten Wechselbeziehungen, die zwischen solchen verschieden gerichteten und verschieden starken resistenzbestimmenden Faktoren zu bestehen scheinen, bedingen und erklären anscheinend das bunte osmotische Resistenzbild, das für perniziöse Anämien kennzeichnend ist.

*3. Gruppe. Erkrankungen der Leber und der Gallenwege* (18 Fälle).

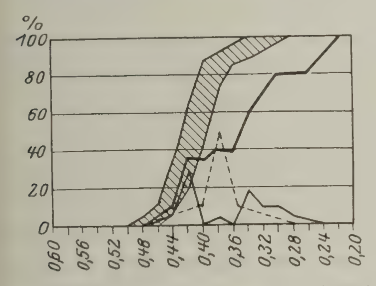
In allen, zu Gruppe 3 gehörigen Fällen, mit ausgesprochenem Ikterus, stellten wir eine Verschiebung der Resistenzkurve nach rechts fest (Beispiel: Kurve 12). In Übereinstimmung mit der Ansicht einiger anderen Autoren, vermißten auch wir eienn strengen Parallelismus zwischen der Intensität der ikterischen Erscheinungen und einer entsprechenden Resistenzerhöhung, obwohl in der Mehrzahl der Fälle die Resistenzverschiebung, und zwar eine gleichmäßige, um so deutlicher in Erscheinung trat, je intensiver und je länger der Ikterus bereits bestanden hatte.



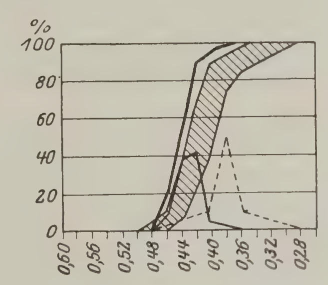
**Kurve 11.** **Ders. Fall wie 10. – 13. XI. Erythrocyten 2 950 000. Hämogl. 36%. F. J. 1,3; vitalgran. Erythrocyten 0,4%.**



**Kurve 12.** **Obturationsikterus.**



**Kurve 13.** **Obturationsikterus und Anämie.**



**Kurve 14.** **Icterus haemolyticus.**

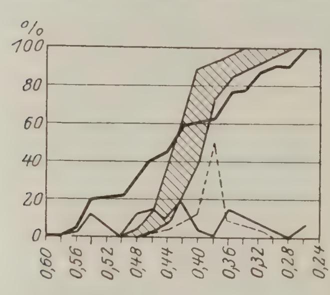
Es muß darauf hingewiesen werden, daß natürlich auch bei den Erkrankungen der Leber und der Gallenwege nicht nur der Ikterus als solcher die osmotische Resistenz der Erythrocyten beeinflussen kann, sondern auch eine Reihe von anderen Faktoren. So bewirkt in gewissen Fällen eine gleichzeitige Anämie eine deutliche Resistenzverminderung und eine Zunahme der Resistenzbreite (auseinandergezogene Kurve, z. B. Kurve 13).

Im Gegensatz zum Ikterus, der bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege auftritt, bedingt der Ikterus hämolyticus, bekanntlich, eine herabgesetzte osmotische Resistenz. Auch in den 3 von uns beobachteten Fällen war eine Resistenzverminderung deutlich ausgesprochen.

Dabei zeigten die Resistenzkurven, im Gegensatz zu den Kurven bei sekundären und kachektischen Anämien, eine relative Verkürzung und eine Linksverschiebung der Kurve, bei welcher der obere Kurventeil stärker mitbeteiligt war als der untere (Kurve 14).

*4. Gruppe. Maligne Tumoren* (9 Fälle).

In 2 Fällen von Magencarcinom (Beispiel Kurve 15) und in einem Falle von Lebercarcinom, die mit stark ausgesprochenen anämischen Erscheinungen einhergingen, entsprachen die Resistenzkurven demjenigen Typus, den wir als charakteristisch für die sekundären Anämien erachten. Die Grenzlinien der Normalresistenz wurden dabei oben nach rechts und unten nach links überschritten, und dieResistenzbreite war eine recht große. 2 Fälle von Lebercarcinom, mit starkem Ikterus, ergaben ausgesprochene Resistenzerhöhung, während 2 andere Fälle, die mit ganz schwachem Ikterus und ohne Anämie verliefen, normale Werte zeigten. Auch in einem Fall von Carcinom des Pankreaskopfes, der ebenfalls *ohne* Anämie und Ikterus verlief, blieben die Resistenzwerte in normalen Grenzen. Nur in einem Falle von Carcinom des Blinddarms, mit Anämie und Kachexie, war die Resistenz gleichmäßig erhöht (Untersuchung nach profuser Darmblutung).




Kurve 15. Carcinoma ventr.
Erythroc. 3 400 000. Hämogl. 40%.

Soweit aus den vorliegenden, wenig zahlreichen Untersuchungen geschlossen werden kann, ergeben die bei malignen Tumoren aufgestellten Resistenzkurven keinerlei für Carcinom charakteristische Veränderungen: da, wo anämische und ikterische Erscheinungen mitbeteiligt sind, werden die Resistenzkurven durch letztere bestimmt; fehlen diese Erscheinungen, oder treten sie in den Hintergrund, so entsprechen die Kurven der Norm. Somit können wir die von *G. Lang* seinerzeit gefundene Resistenzerhöhung bei Carcinom nicht bestätigen und sind geneigt seine Befunde durch die angewandte mangelhafte Methode von *M. Janowsky* zu erklären.

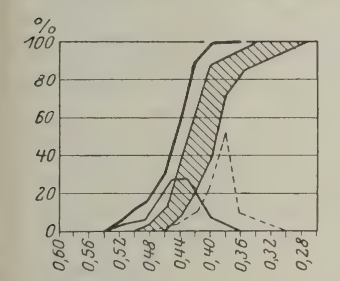
*5. Gruppe. Malaria* (5 Fälle).

In 3 Malariafällen, die durch Anämie, Milzvergrößerung und Rezidive gekennzeichnet waren, und deren Dauer zwischen 1—3 Jahren schwankte, zeigten die Resistenzkurven eine totale Linksverschiebung (Beispiel Kurve 16).

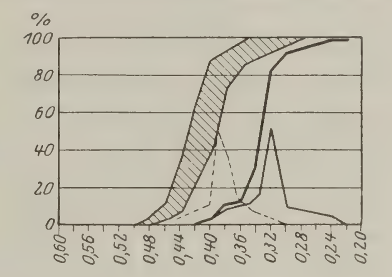
In 2 weiteren Fällen, von 1—4wöchentlicher Dauer, ohne anämische Erscheinungen und mit jungen Parasitenformen im Blut, entsprach die Resistenzkurve in einem Falle der Norm, im zweiten wurde eine unbedeutende Verringerung der Resistenz nachgewiesen. Die erhobenen Befunde entsprachen durchaus den Beobachtungen von *W. F. Petroff*, der herab-

gesetzte Resistenz auch nur bei denjenigen Fällen fand, die durch Rezidive und Anämie gekennzeichnet waren.

Es muß aber hervorgehoben werden, daß die bei Malaria zu beobachtende Resistenzverminderung keineswegs allein auf die Anämie zurückgeführt werden darf, die sich im Gefolge einer aktiven Malaria ausbildet. Dieses geht schon daraus hervor, daß die Resistenzkurven bei Malaria keineswegs den Kurven entsprechen, die für sekundäre Anämien charakteristisch sind, sondern durch Kürze, gleichmäßige und stark ausgesprochene Linksverschiebung gestempelt sind. Viel eher können sie an die Seite derjenigen Resistenzkurven gestellt werden, die bei Icterus hämolyticus erhalten werden. Es ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß gerade die hämolytischen Einflüsse der Malariainfektion bei der Prägung der Malariaresistenzkurve zur Geltung gelangen.




Kurve 16. Malaria chronica. Splenomegalia. Erythroc. 3 300 000. Hämoglob. 48%. Monoc. 14% vitalgran. Erythroc. 3,2%. Bilirubinämie (Herzfeld) 83 mg-%.




Kurve 17. Sublimatvergiftung. Nephrose. Colitis. Bilirubinämie (Herzfeld) 50 mg-%.

Außerdem wurden Resistenzuntersuchungen noch vorgenommen bei *Morbus Banti* — 1 Fall. Die Resistenz entsprach vor der Splenektomie und unmittelbar nach erfolgter Milzentfernung normalen Werten. Bei erneuter Untersuchung nach 1 Jahr — gleichmäßige Resistenzsteigerung.

*Polycythämie* — 2 Fälle. Resistenz normal.

*Leukämia lymphatica* — 1 Fall. Resistenz normal.

*Bleivergiftung* — 1 Fall. Resistenz normal.

*Sublimatvergiftung* — 1 Fall. Resistenz stark erhöht (s. Kurve 17), kehrt bei Genesung zur Norm zurück.

Wie können wir uns im Rahmen der erhobenen Befunde die Ursachen vorstellen, die zu osmotischen Resistenzveränderung führen?

Berücksichtigt man hierbei zunächst die Frage über die Wechselbeziehungen zwischen Resistenz und Alter der Erythrocyten, so hätte man sich in erster Linie an folgende Beobachtungen zu halten:

1. Bei posthämorrhagischen Anämien kann man auf der Höhe der anämischen Erscheinungen, wie bereits hervorgehoben, eine Linksverschiebung des unteren Kurventeils feststellen, was auf eine aus-

gesprochene Vermehrung von wenig resistenten Erythrocyten hinweist, und auf ein Erscheinen von Erythrocyten mit einer, unter normalen Verhältnissen nicht vorkommenden, niedrigen Resistenz. Im Gegensatz hierzu beobachten wir während der Gesundung von der Anämie eine Rechtsverschiebung des oberen Kurventeils, was seinerseits für eine Vermehrung der resistenteren Formen spricht, und für ein Auftreten von Erythrocyten mit einer unter normalen Verhältnissen nicht vorkommenden hohen Resistenz.

2. Bei aplastischen Anämien kommt es zu einer ausgesprochenen Linksverschiebung des unteren Kurventeils.

Weder im 1., noch im 2. Fall haben wir Veranlassung die beobachteten Resistenzverschiebungen mit einer pathologischen Hämolyse oder mit sonstigen Faktoren, die bestimmend auf die Resistenzkurven einwirken könenn (wie z. B. bei hämolytischer Anämie, perniziöser Anämie, Ikterus), in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Es liegt daher wohl der Gedanke nahe, die Ursachen für solche Resistenzänderungen gerade im Altersmoment der Erythrocyten zu suchen.

Berücksichtigt man das Ergebnis unserer bereits zitierten experimentellen Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß mit zunehmendem Alter der Erythrocyten die osmotische Resistenz abnimmt, und zieht man ferner in Betracht, daß diese Resultate von Resistenzprüfungen bei experimentellen Aderlaßanämien prinzipiell mit den Befunden, die wir bei klinischen Fällen von posthämorrhagischen Anämien erhoben, vollkommen übereinstimmen, so dürfte die unten folgende Erklärung am ehesten gerechtfertigt sein:

Wir hätten anzunehmen, daß auf einen erlittenen Blutverlust der Organismus zunächst, und zwar reflektorisch (Abwehrreflex) mit einer Herabsetzung der normalen physiologischen Hämolyse reagiert. Dabei kommt es im Blute zu einer Anreicherung der wenig resistenten, alten Erythrocytenformen, die die Linksverschiebung des unteren Kurventeils bedingen. Im weiteren Verlauf, sobald die Regenerationstätigkeit des erythroblastischen Gewebes einsetzt, treten im Blut in großer Menge die aus dem Knochenmark ausgeschwemmten jungen, stark resistenten Erythrocyten auf und bewirken ihrerseits die Rechtsverschiebung des oberen Kurventeiles. Eine solche Annahme wird aufs beste durch das Untersuchungsergebnis gestützt, welches wir in dem bereits zitierten Schulfalle einer Anämia aplastica erheben konnten (Kurve 13). Die Analyse der Hämolysenkurve weist einerseits auf ein starkes Überwiegen von Erythrocyten mit herabgesetzter osmotischer Resistenz hin, andererseits auf jegliches Fehlen von Elementen mit gesteigerter Resistenz. Da das Blut bei dieser Anämieform durch Verarmung an jungen Erythrocytenformen gekennzeichnet ist, muß angenommen werden, daß die niedrigen Resistenzwerte auf die alten über-

reifen Erythrocytenformen, die dank herabgesetzter Hämolyse sich im Blut anhäufen, zurückgeführt werden müssen.

Zuletzt müssen wir nochmals besonders hervorheben, daß in allen angeführten Fällen und in den anderen von uns beobachteten wir immer einen ausgesprochenen Parallelismus zwischen der Verschiebung des oberen Endes der Resistenzkurve nach rechts und der derzeitigen Zahl der vitalgranulären Erythrocyten im Blut feststellen konnten. Das Auftreten der besonders hoch resistenten Erythrocyten könnte also gleich der Vermehrung der vitalgranulären Erythrocyten, als eine auf erhöhte Erythropoese hinweisende Erscheinung verwertet werden. Da wir jedoch in der Bestimmung der vitalgranulären Formen ein einfaches und sicheres Maß für die Beurteilung der Funktion des erythroblastischen Gewebes besitzen, hat diese Verwertung der Resistenzkurve weniger praktischen Wert.

Die entgegengesetzte Erscheinung — eine Verschiebung des unteren Endes der Resistenzkurve nach links — das Auftreten im Blut von besonders schwach resistenten Erythrocyten erscheint uns von speziellem Interesse. Es wäre erwünscht die oben angeführten Hypothese, daß es sich um das Resultat einer Einschränkung der normalen Hämolyse handelt durch parallele Untersuchungen der Hämolyse (quantitative Urobilinbestimmung in den Faeces und im Urin) zu unterstützen. Vielleicht würde sich diese Erscheinung auch klinisch in dem angenommenen Sinne verwerten lassen.

Was nun aber die eingangs gestellte Frage betrifft, ob die Resistenzprüfung als klinische Methode zur Beurteilung der Leistungen des erythroblastischen Apparats allgemein benutzt werden kann, so glauben wir auf Grund der mitgeteilten Beobachtungen, daß solches nur mit großer Vorsicht, und nur unter bestimmten Umständen zulässig ist. Diese Einschränkung erhellt aus der Überlegung, daß das Erythrocytenalter nur *einen* unter vielen Faktoren darstellt, die in ursächlichem Zusammenhang mit dem Resistenzphänomen stehen. So sehen wir, zum Beispiel, beim Obturationsikterus eine Erhöhung der Resistenz, beim hämolytischen Ikterus umgekehrt eine Resistenzerniedrigung, die beide unabhängig vom Alter der Erythrocyten durch andere Faktoren bedingt werden.

Daß neben wenigen, uns bereits bekannten, die Resistenz beeinflussenden Ursachen noch manche andere Ursachen in Betracht kommen können, muß auf Grund der vorliegenden Befunde angenommen werden. Auch über die Beeinflussung der Resistenz durch das *Zusammenwirken* der zur Zeit uns bekannten Faktoren, ist noch kaum etwas bekannt.

Wir nehmen daher an, daß selbst aus der Verschiebung des oberen Endes der Resistenzkurve nach rechts und des unteren nach links,

nur mit aller Vorsicht und allem Vorbedacht Rückschlüsse auf die Erythropoese, resp. Hämolyse, statthaft sind. Doch gerade diese Erscheinungen einer Veränderung des Verhältnisses der verschiedenen Resistenzgruppen zueinander erscheint uns von besonderem Interesse, und wir glauben, daß es wohl kaum einem Zweifel unterliegen dürfte, daß ein weiteres Studium der Resistenzverhältnisse in diesem Sinne nicht nur für die angeschnittene Frage von Bedeutung ist, sondern auch von anderen Gesichtspunkten aus.

So zum Beipsiel weisen klinische Beobachtugnen und experimentell erhobenen Befunde (Herabsetzung der osmotischen Resistenz bei hämolytischem Ikterus, gesteigerte Resistenz nach Splenektomie, sowohl bei dieser Erkrankung, als auch im Experimentalversuch *[Istamanowa, Mjassnikoff* und *Swjatskaja]*, Resistenzverminderung bei perniziösen Anämien, bei denen zweifellos die hämolytischen Vorgänge gesteigert sind, die Bedeutung der Milz für das Zustandekommen der durch hämolytische Gifte hervorgerufenen, experimentellen Anämien) mit Eindeutigkeit darauf hin, daß die normale und wohl auch die verschiedenartige pathologische unter Einwirkung des reticulo-endothelialen Apparates im allgemeinen, und der Milz im besonderen, erfolgende Hämolyse, von einer Herabsetzung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen eingeleitet wird. Es geht daraus hervor, daß die osmotische Resistenz, bis zu einem gewissen Grade, Rückschlüsse gestattet auf diese Hämolysevorgänge.

Bevor aber von einer Nutzanwendung der Resistenzbestimmung gesprochen werden kann, bedarf es vor allem einer wesentlichen Erweiterung und Vertiefung unserer Kenntnisse über die physikalisch-chemischen Vorgänge, die dem Resistenzphänomen zugrunde liegen, und über den Mechanismus der im gesunden und kranken Organismus sich abspielenden Hämolyseerscheinungen.

Vordem kann wohl kaum die Rede davon sein, daß diese Methode zur Beurteilung des Alters der Erythrocyten, oder zur Bewertung der vor sich gehenden Hämolyse mit Erfolg verwendet werden kann. Das bisher vorliegende Tatsachenmaterial und die speziell von *Brinckmann* und der *Hamburger*schen Schule überhaupt aufgestellten Hypothesen dürften zunächst nur als Grundlage für weitere Forschungen betrachtet werden.

Erst wenn wir über die physikalisch-chemischen Vorgänge, die sich an den Erythrocyten abspielen und auf die jeweilige Resistenz bestimmend einwirken, ins Klare kommen, wird auch das Studium der pathologischen Resistenzänderungen in die richtigen Bahnen geleitet werden. Aus dieser Erkenntnis erwächst die Notwendigkeit, daß die klinischen Arbeiten über das Resistenzphänomen zunächst auf die Erforschung der physikalisch-chemischen Grundlagen der Erythrocytenresistenz und der Hämolyse gerichtet seien.

Andererseits bedarf auch die Methodik selbst noch einer weiteren Vervollkommnung. Das von *Hamburger* bereits hervorgehobene Mißverhältnis zwischen der recht bescheidenen klinischen Bedeutung des Resistenzphänomens einerseits und der großen Arbeit andererseits, die auf dem Gebiete der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen an und für sich geleistet worden ist, kann im wesentlichen auf Unvollkommenheit und Verschiedenheit der von den einzelnen Autoren angewendeten Technik zurückgeführt werden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die modifizierte Methode von *Hamburger* mit Verwendung des von *Arrhenius* und *Madsen* eingeführten Prinzips als bestes und empfindlichstes Verfahrene anerkannt werden muß. Immerhin bedarf diese Methode, auf Grund der Versuchsergebnisse von *Hamburger* und *Brinckmann*, einer weiteren Vervollkommnung durch Verwendung, statt der üblichen Kochsalzlösungen, sogenannter äquilibrierter Lösungen.

Soweit uns bekannt, liegt bisher nur eine klinische Arbeit von *van Paasen* vor, die an 12 Fällen (4 Fälle von Retentionsikterus, 4 Fälle von hämolytischem Ikterus und 4 Fälle von perniziöser Anämie) mit Hilfe dieser vervollkommenen Methodik durchgeführt worden ist.

Die Frage, inwieweit die Resultate bei Verwendung von Kochsalzlösungen (die auch wir benutzten) einerseits und äquilibrierter Lösungen andererseits voneinander abweichen, erhellt weder aus der Arbeit *van Paasens*, noch aus den Untersuchungen von *Simmel* und *Einstein*, welche Paralleluntersuchungen mit 1) NaCl, 2) $Na_2SO_4$, 3) Tyrodelösungen anstellten, ohne aber auf ihr klinisches Material näher einzugehen.

Im allgemeinen kann auf Grund des vorliegenden Materials behauptet werden, daß bei Verwendung der genannten verschiedenen Lösungen grundsätzlich gleichsinnige Resultate erhalten werden; so z. B. bei Retentionsikterus — erhöhte Resistenzwerte, und herabgesetzte — bei hämolytischem Ikterus. Bezüglich der Befunde bei anderen Erkrankungen, sprechen sich die obigen Autoren kaum aus. Es sei noch vermerkt daß die *Paasen*schen Resistenzkurven bei Gesunden, die bei Verwendung äquilibrierter Lösungen aufgestellt wurden, durchaus mit den *May*schen Werten und mit den Kurven, die wir bei Verwendung von Kochsalzlösungen erhalten haben, übereinstimmen.

Daraus dürfte vorläufig geschlossen werden, daß der Verwendung von äquilibrierten Lösungen zur Ermittlung von pathologischen Resistenzverschiebungen keine offensichtliche Vorzüge im Vergleich zu dem Kochsalzverfahren zukommen. Es muß jedoch zugegeben werden, daß für das weitere Studium der den Veränderungen der osmotischen Erythrocytenresistenz zugrunde liegenden Faktoren gewiß die *Hamburger*schen und *Simmel*schen Lösungen allein angewandt werden müssen. Es muß aber vor allem noch festgestellt werden, welcher von diesen 2 Lösungen der Vorzug gebührt.

Ein Vergleich der Erythrocytenresistenz bei Verwendung von ungewachsenen und andererseits von mehrfach in äquilibrierten Lösungen gewachsenen Erythrocyten dürfte auch wertvoll sein, da hiermit die Möglichkeit gegeben ist, einen gewissen Einblick in die Ursachen der Resistenzänderung zu gewinnen. Man dürfte hierdurch in der Lage sein, die Resistenzänderungen, welche im wesentlichen durch Adsorption von gewissen Substanzen aus dem Plasma zustandekommen, von denjenigen abzugrenzen, die durch eingreifendere Veränderungen der physikalisch-chemischen Struktur der roten Blutkörperchen selbst bedingt sind. Das für solche Erythrocytenwaschungen isotonische Kochsalzlösungen nicht anwendbar sind, geht aus der Tatsache hervor, daß bei mehrfacher Kochsalzwaschung die Erythrocytenresistenz deutlich abnimmt. Letzteres kommt dadurch zustande, daß die lyotrope Kochsalzwirkung stärker zum Ausdruck kommt, als die entgegengesetzte Wirkung, die beim Waschen, durch Entfernung von aus dem Plasma absorbierten, resistenzherabsetzenden Stoffen, erreicht wird.

Bei einer einmaligen Waschung mit Kochsalzlösung, wie sie von uns vorgenommen wurde, kommt solche resistenzherabsetzende Wirkung jedenfalls nicht wesentlich zum Ausdruck, wie wir uns durch Kontrolluntersuchungen mit ungewaschenen und einmal in 0,9% Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten überzeugen konnten. Wir nehmen daher an, daß die von uns erhobenen Befunde als mit ungewaschenen Erythrocyten durchgeführt zu deuten sind, um so mehr als sie den *Paasen*schen Resultaten, die mit de facto ungewaschenen Blutkörperchen erhalten wurden, durchaus entsprechen.

### *Schlußfolgerungen.*

1. Bei nicht hämolytischen sekundären, speziell posthämorrhagischen Anämien kann die im Blut nachweisbare Anreicherung von wenig resistenten Erythrocyten, und das Auftreten von Erythrocyten mit einer unter normalen Verhältnissen nicht vorkommenden, niedrigen Resistenz als Ausdruck einer Anhäufung von alten, überreifen Erythrocyten gedeutet werden, welche bedingt wird durch eine reflektorische Hemmung der normalen Hämolyse.

2. Die im Blut nachweisbare Anreicherung von Erythrocyten mit hoher Resistenz, und das Auftreten von Erythrocyten mit einer unter normalen Verhältnissen nicht vorkommenden, besonders hohen Resistenz, kann als Ausdruck einer Anhäufung von jungen Erythrocyten gedeutet werden, welche bedingt wird durch gesteigerte Funktion des erythroblastischen Apparates.

3. Rückschlüsse aus dem Verhalten der osmotischen Resistenz auf die Leistungen des erythroblastischen Gewebes sind nur unter allem

Vorbehalt statthaft, da Änderungen der osmotischen Resistenz auch durch andere Faktoren bedingt sein können.

4. Die normale und auch die pathologische unter Einwirkung des reticulo-endothelialen Apparates im allgemeinen und der Milz im besondern erfolgende Hämolyse wird von einer Herabsetzung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen eingeleitet.

5. Beim hämolytischen Ikterus, in vielen Fällen von perniziöser Anämie und bei chronischer schwerer Malaria tritt eine Herabsetzung der osmotischen Resistenz ein, die durch den betreffenden hämolytischen Faktor bedingt ist.

6. Die von *Arrhenius* und *Madsen* modifizierte Methode von *Hamburger* entspricht am vollständigsten den an osmotischen Resistenzprüfungen zu stellenden Ansprüchen und sollte als einzig rationelle Methode der Wahl in Betracht kommen.

---

## Literatur.

1) *Bauer* u. *Ascher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 172. 1919. — 2) *Brinkmann* u. *van Dam*, Biochem. Zeitschr. 1920, S. 35. — 3) *Chauffard*, Semaine méd. 1907, S. 25 u. 1907, S. 551 u. 587. — 4) *Hamburger*, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Bd. 4, Abt. 3, Heft 2, S. 263. — 5) *Handowsky*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 412. 1912. — 6) *Istamanowa*, Zeitschr. f. die ges. exp. Med. 1926, Bd. 52 H. 1/2. — 7) *Istamanowa*, *Mjassnikoff* u. *Swjatskaja*, Zeitschr. f. d. ges. ges. exp. Med. 1926, Bd. 52 H. 1/2. — 8) *Lang, G.*, Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1912. — 9) *May*, Arch. des maladies du cour, des vaisseaux et du sang. 1915, S. 123. — 10) *May*, Strasbourg med. **2**, 31. 1925. — 11) *Morawitz* u. *Pratt*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35. — 12) *van Paasen*, Nederlandsch maandschr. v. geneesk. XII, Nr. 3. 1923. — 13) *Petroff, W.*, Mitt. d. Mil.-Med. Akademie in Petersburg **9**. 1904. — 14) *Ribbière*, Folia haematol. **2**, 153. 1905. — 15) *Schustroff*, Folia haematol. **28**. 1923. — 16) *Schustroff* u. *Wlados*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**. 1911. — 17) *Simmel*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **25**. 1925. — 18) *Simmel* u. *Einstein*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1646. — 19) *Simmel*, Folia haematol. 1925. — 20) *Snapper*, Biochem. Zeitschr. **43**, S. 256. 1912. — 21) *Swjaskaja*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1926, Bd. 52. H. 1/2. — 22) *Widal*, *Abrami* et *Brulé*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris **63**. 1907.

# Angina pectoris saturnina.

Von
Dr. Ernst Hirschfeld.

*(Eingegangen am 6. August 1926.)*

Das früher so überaus häufige Auftreten von chronischer Bleivergiftung ist heute dank den gewerblichen Schutzmaßnahmen und der größeren Vorsicht aller mit Blei Beschäftigten in einer Weise zurückgegangen, daß die praktische Bedeutung der Bleiintoxikation etwas in den Hintergrund getreten ist. Die Zahlen, die man bei *Tanquerel des Planches*[42]), dem klassischen älteren Autor in dieser Frage, findet, führen eine beredte Sprache: er beobachtete in den Jahren 1831—1839 in einem einzigen, allerdings von den Bleikranken mit Vorliebe aufgesuchten Krankenhaus, der Charité in Paris, nicht weniger als 1200 Kranke. Das sind absolut und auch vergleichsweise hohe Zahlen, gemessen etwa an dem Material einiger Universitätskliniken zu Ende des vorigen Jahrhunderts. So sind in den medizinischen Kliniken von Breslau, Göttingen und Zürich in einem Zeitraum von 12, 21 und 22 Jahren nur 59, 42 und 142 Fälle von Bleivergiftung behandelt worden [*Sohr*[39]), *Fischer*[13]) und *Boesch*[4])]. Immerhin existieren daneben auch andere Angaben; wie etwa die 1182 Fälle, über die *Levy*[28]) eine Zusammenstellung veröffentlicht hat, erinnern, daß auch heute die Bedeutung der Bleivergiftung nicht unterschätzt werden darf. Nach *Teleky*[44]) gehen noch immer 95% aller gewerblichen Vergiftungen auf dies Metall zurück.

Ist so durch gesetzliche Schutzmaßnahmen die praktische Bedeutung dieser Vergiftung gegen früher etwas gemindert, so ist das theoretische Interesse an ihr ungeschwächt, ja verstärkt. Denn Blei entfaltet seine Giftwirkung vorzugsweise an einem Organsystem, dessen Pathogenese noch nicht völlig geklärt ist und gerade zur Zeit wieder lebhaft erörtert wird; ich meine das Blutgefäßsystem. Daß dieses bei der bekanntesten Form der Bleivergiftung, der Kolik, eine große Rolle spielt, ist seit *Riegel*[37]) nicht mehr zu bezweifeln. Hier steht der Angriffspunkt des Giftes an den Darmarterien fest. Nicht so bekannt ist seine Bedeutung für eine andere, seltenere Vergiftungsform und nicht so allgemein anerkannt der Angriffspunkt bei ihr — der *Angina pectoris saturnina*.

Da die Beschäftigung mit Blei in älteste Zeiten zurückgeht, so ist anzunehmen, daß auch chronische Bleivergiftung zu allen Zeiten aufgetreten ist, in denen Menschen dieses Metall bearbeitet haben. Daß bei den alten Autoren keine ausdrückliche Nennung des Krankheitsbildes geschieht, beweist nichts dagegen. — Als eine Schilderung der gewerblichen Bleikolik wird eine Stelle des Hippokratischen Schriftenwerkes (Von den epidemischen Krankheiten IV, 20) gedeutet; immerhin ist sie mit ihrem unbestimmten Ausdruck *ἐκ μετάλλων* nicht beweiskräftig. Der Zeugnisse über akute Bleivergiftung durch pharmakologische Bleipräparate gibt es mehrere; ich nenne als Beispiel *Nikanders* (um 200 v. Chr.) „Alexipharmaka“, eine frühe Toxikologie in Versen, die im Abschnitt Cerussa einen Kolikzustand als Folge des eingenommenen Mittels beschreibt; ein ähnliches Bild gibt auch *Paulus von Aegina* [V, 61[35])]. Aber die chronische, uns hier allein interessierende Bleiintoxikation ist durch Zeugnisse der alten Schriftsteller mit Sicherheit meines Wissens nicht zu belegen. Es finden sich zwar bei *Aretäus* und dem weit späteren *Paulus von Aegina* Krankheitsbilder, die Ähnlichkeit mit Koliken aus chronischer Bleivergiftung darbieten und die deshalb so aufgefaßt wurden (z. B. von *Tanquerel des Planches*). So könnte man eine Stelle des *Paulus* aus dem Kapitel Colica (III, 41) vielleicht nicht mit Unrecht unter die „epidemischen“ Bleikoliken einreihen, von denen noch die Rede sein soll. Diese Kolik unbekannter Ursache grassierte zur Zeit des Verfassers (um 600 n. Chr.) in Italien und anderen Gegenden des Römischen Reiches gleich einem „pestilenzialischen Contagium“ und ging mit Krämpfen und Lähmungen der Extremitäten einher. Aber eine Ursache ist dem Verfasser nicht bekannt und von Blei ist in diesem Zusammenhang nicht die Rede.

Die frühen Schilderungen der gewerblichen Blei*kolik* als der am frühesten und häufigsten beobachteten und beschriebenen Form übergehe ich mit einer Ausnahme: Der große *Hohenheim, Paracelsus*[34]), spricht in den Kapiteln von den tartarischen und den Bergkrankheiten von den Schädigungen der Hüttenarbeiter durch den Rauch und die Verdampfung der Metalle, und ich finde hier ausdrücklich *Blei*rauch erwähnt, sowie in der Besprechung der Schädigungssymptome auch ein „nagen und zocken“ in Gliedern und Darm mit dem eingeatmeten Rauch in Verbindung gebracht wird — wohl einer der frühesten Belege für gewerbliche Bleivergiftung!

Ich kehre zu der besonderen Vergiftungsform zurück, die das engere Thema dieser Arbeit bildet, der Angina pectoris saturnina, die bei der seit *Tanquerel des Planches*[42]) üblichen Vierteilung der Symptome (Kolik, Arthralgie, Paralysen, Encephalopathie) keine rechte Eingruppierung und überhaupt nur recht spärliche Beachtung gefunden hat,

ja wohl oft anderen Ursachen zugeschoben worden ist. Im folgenden seien einige Autoren angeführt, die das betreffende Krankheitsbild mehr oder weniger unzweideutig beschreiben.

In seiner 1779 erstmalig erschienenen „Ratio medendi" gibt *Stoll*[41]), der Verfechter der Lehren von Witterungs- und Jahreszeitenfieber, eine nachmals berühmt gewordene Bleikolikschilderung — nebenbei gesagt, von ihm als eine Komplikation des „Sommerfiebers" einrubriziert!*) — in der die Härte des Pulses erstmalig hervorgehoben ist mit jenem einprägsamen Bild eines „eisernen Fadens, der stark gespannt ist und mit gleichmäßiger Bewegung langsam und vibrierend an den fühlenden Finger schlägt". Andernorts, in Mohrenheims „Wienerischen Beyträgen" I, hat er späterhin (1781) einen kasuistischen längeren Beitrag zu diesem Thema geliefert, der mit seinen 25 Krankengeschichten in mancherlei Beziehung beachtlich ist und uns vor allem hier interessiert, weil in 4 Fällen, einigemal unverkennbar, anginöse Beschwerden geschildert werden. Ich führe die Fälle in Kürze an.

25jähriger Maler mit Beklemmung auf der Brust, die mit den anderen üblichen Bleisymptomen auf Behandlung weicht. Puls „wie gewöhnlich bei Bleikolik".

Ähnlicher, gleichaltriger Fall mit Brustbeklemmung, Beschwerden im Atemholen, stechenden Schmerzen des ganzen linken Armes, bald vorübergehender Lähmung des Zeigefingers und Daumens mit darauffolgenden Schmerzen. Später werden Schmerzen unter dem Brustbein und Dyspnöe angegeben. Puls hart, prellend.

24jähriger Töpfer (Bleiglasierung irdener Geschirre) spürt „gegen die linke Brust eine Beschwerde wie von einem Geschwüre". Puls anfänglich voll und stark, wird im Verlauf normal. Die Beschwerden verschwinden gleichzeitig mit den Kolikschmerzen.

21jähriger Anstreicher mit Drücken über der Brust, das sich nach einigen Tagen zu sehr heftigem Brennen am Brustbein steigert. Nach geringer Besserung und Arbeitsaufnahme später wieder Brennen auf der Brust mit gehinderter Einatmung, danach im Spital Drücken über der Brust und sehr heftiges Brennen auf dem Brustbein. Puls hier weich, was ausdrücklich als Ausnahme hervorgehoben wird.

Neben diesen mit mehr oder weniger Berechtigung als anginöse Zustände aufzufassenden Symptomen wird von *Stoll*[41]) als unmittelbar uns interessierend einmal ein sich wiederholender Anfall von „schwarzem Star" erwähnt, in einem anderen Fall angegeben, daß „die Augen zuzeiten verdunkelt" waren. Daß ein schwarzer Star sich nicht wiederholen kann, sondern, wo er wirklich besteht, ein irreparables Leiden (Sehnervenatrophie) ist, bedarf keiner Begründung. Also muß in dem 1. und wohl auch in dem 2. Fall etwas anderes, Vorübergehendes vorgelegen haben, und man wird nicht fehlgehen, wenn man dieses flüchtige

*) So seltsam dieser Begriff heutigen Ohren auch klingen mag, so ist er doch nicht ganz grundlos. Hat doch schon *Tanquerel des Planches* die größte Zahl von Erkrankungen gerade in der heißesten Zeit des Jahres, im Juli, beobachtet.

Moment, in einem Analogon zum engen Radialpuls, in einer spastischen Verengerung der Retinalarterie sieht.

Ein Autor, der sich ebenfalls ausführlich zur Bleivergiftung äußert, *Desbois de Rochefort*[8]), spricht zwar in seinen allgemein sehr instruktiven Ausführungen (1789) von gelegentlichen Fällen von Atembeschwerden mit Erstickungsangst; indessen liegt diesen Fällen wohl eher ein saturnines Asthma zugrunde, wie dieses als besonderes Symptom der Intoxikation weit häufiger als die angina-ähnlichen Zustände auch in neuerer Zeit geschildert ist [*Levy*[28]), *Brieger*[6]), *Sohr*[39]), *Starkenstein*[40]) u. a.].

Dyspnoische Erscheinungen finden sich auch im Krankheitsbild eines Falles, der von seinem Autor *Desportes*[9]) (1811) ausdrücklich als Angina pectoris bezeichnet wird.

25jähriger Soldat, der an der linken Hüfte durch Flintenkugel verwundet ist, leidet danach an rheumatischen Affektionen und plötzlichem, lebhaften Brustschmerz, der von der Mitte des Sternums zum Rücken zieht und manchmal nach der Innenseite des einen oder anderen Armes ausstrahlt mit einem tauben und schmerzhaften Gefühl der Lähmung. Wenn dieser Schmerz auftritt, zwingt er den Kranken fast immer, stillzustehen. Dabei immer Angstgefühl, das manchmal durch ein grausames Gefühl von Einengung der Brust vermehrt wird. Die Atmung ist erst im weiteren Verlauf des Leidens in Mitleidenschaft gezogen, gegen das Ende hin besteht manchmal eine beträchtliche Dyspnöe. Der Puls ist wenig beeinflußt. In der letzten Zeit ist geringes Fieber vorhanden, das, wie *Desportes* bemerkt, durch die Eiterung von der Flintenkugel verursacht sei. Das Auftreten des Schmerzes ist von Rot- und Blaßwerden des Gesichtes begleitet wie bei gewissen, sehr lebhaften Koliken und Neuralgien. Die Anfälle werden wie bei der typischen Angina pectoris durch anstrengendes Gehen in bergigem Gelände oder gegen den Wind ausgelöst und dauern einige Minuten bis zu ganzen Stunden. Behandlung ist antirheumatisch. Tod des erst 28jährigen Soldaten an Marasmus. Die Sektion ergibt an Herz, Kranzgefäßen und Aorta keine Veränderung, weder Verhärtung noch Verkalkung. Im Becken findet sich eine *Blei*kugel, die das Hüftbein lädiert hat.

*Desportes*[9]) betrachtete diesen Fall wegen seines negativen Befundes als Stütze einerneurogenen Theorie der Angina pectoris; *Hans Kohn*[23]) führte ihn kürzlich auf eine von dem Steckschuß ausgehende chronische Bleivergiftung zurück und hob zur Begründung seiner Auffassung das jugendliche Alter des Soldaten und seinen Tod an Marasmus in so jungen Jahren hervor, den *Tanquerel des Planches*[42]) und spätere Autoren ausdrücklich als für die schwerste Bleiintoxikation typisch erwähnen. Außerdem betont *Hans Kohn*[23]) das Auftreten von vasomotorischen Erscheinungen (abwechselnde Blässe und Röte) und von Dyspnöe. Die rheumatischen Beschwerden faßt er als Bleiarthralgie auf.

Um dem Einwand, eine Bleikugel im Körper mache keine Bleivergiftung, gleich zu begegnen, verweise ich auf Fälle von *Elkonin*[12]), *Küster* und *Lewin*[22]), *Disselhorst*[10]) u. a. m., und ich bin in der Lage, einen Fall aus der Literatur beizubringen, von dem der Autor zwar nicht

Angina pectoris, sondern bloß auffällige Symptome einer chronischen Bleivergiftung berichtet, der aber offenbar hierher gehört. *Pluskal*[36]) (zit. n. *Elkonin*) beobachtete bei einem jungen Mann, der von einem Schrotschuß ins Gesäß getroffen wurde, neben örtlicher Eiterung anhaltendes Fieber, Appetitlosigkeit, trocknen Husten, allmählich einsetzende, später enorme Schwäche und: schmerzhaften Druck hinter dem Sternum.

*G. Andral*[1]) schreibt 1829 in einer Zusammenfassung der Kasuistik der Bleivergiftungen von einer kleinen Zahl der Bleiarbeiter, die von den bisher geschilderten abweichende ,,nervöse" Symptome gehabt hätten: Herzklopfen, anfallsweise Dyspnöe, Husten, ,,eine Empfindung in der Gegend des Herzens, die, indem sie mit der Erstarrung der Arme zusammentraf, an einige der für die Angina pectoris angegebenen Charaktere erinnerte". *Andral* ist in seinen Schlußfolgerungen vorsichtig und meint, eine wiederholte Bestätigung solchen Zusammentreffens von anginösen Zuständen mit Bleivergiftung sei notwendig. — Und diese erbrachte die Zukunft.

Bei *Andral* findet sich übrigens ein aus anderen Gründen bemerkenswerter Fall: ein 33 jähr. Faßbinder mit Bleikolik, die schon 3 mal rezidivierte, klagt am 3. Tag nach Krankenhausaufnahme nach geringer Besserung plötzlich über einen ungewöhnlichen Schmerz in der Gegend des Herzens und stirbt nach einigen Minuten. Die Sektion ergibt als Todesursache eine gänzliche Zerreißung, eine ,,wahre Durchbohrung" des im Perikard gelegenen Aortenteils — eine frühe Parallele zu einem Falle aus neuerer Zeit von *Taylor**)[43]).

*Tanquerel des Planches*[42]), dessen grundlegende Preisschrift (1839) mit ihrem gewaltigen Material, mit ihrer später allgemein angenommenen Vierteilung der Symptome so leicht nicht überholt werden kann, fand 19 mal ein Ausstrahlen des Bauchschmerzes auf die Brust hin. Unter den von ihm ausgewählt wiedergegebenen Krankengeschichten finde ich in den folgenden Fällen einen der Angina pectoris sich nähernden Zustand.

25 jähriger Arbeiter in einer Bleiweißfabrik, in der Vorgeschichte bereits Bleikolik, klagt über zusammenziehendes Gefühl im Epigastrium; späterhin tritt dort heftigster anfallsweiser Schmerz mit größter Angst auf. Heftige Schläge der

---

*) 34 jähriger Mann, keine Lues, hat seit 2 Jahren mit Blei gearbeitet und 2 mal an Bleikoliken gelitten; jetzt deutlicher Bleisaum. Dieser Mann empfand nach dem Heben einer schweren Last Enge über der Brust, würgendes Gefühl bei Anstrengung und hörte seitdem selbst ein summendes Geräusch. Objektiv findet sich am Herzen diastolisches Zittern, lautes musikalisches, diastolisches Geräusch besonders über der Aorta. *Taylor* vermutet hier Perforation eines Klappensegels eher als Loslösung oder Ruptur und begründet dies des einzelnen. Beweiskräftig ist dieser nicht zur Obduktion gekommene Fall freilich nicht, doch interessiert er als mögliche Bleischädigung der Gefäße.

Aorta, die das ganze Abdomen erschüttern. Dyspnöe, 30 ungleiche Inspirationen in der Minute. Der Kranke wagt nicht, seine Brust zu heben aus Furcht, sein Leiden zu vermehren. Epigastrium hart eingezogen. Puls hart, vibrierend, 45. — Später Heilung.

28jähriger Blechschmied (Lötung, Verzinnung, Bleidämpfe) klagt über stärkere Angstzustände und über zusammenziehendes, schmerzhaftes Gefühl rings um die Basis der Brust. Dyspnöe und Beschleunigung der manchmal rasselnden Atmung. In der Herzgegend beschleunigte, unregelmäßige, dumpfe Schläge; Palpitationen in Anfällen heftiger. Puls sehr unregelmäßig, zuweilen langsam, breit, zuweilen beschleunigt und kaum fühlbar. Später Aufregungszustände. Patient verläßt das Hospital und entzieht sich dadurch der weiteren Beobachtung.

23jähriger Anstreicher, der mehrfach schon an Bleikoliken erkrankt ist, klagt bei der Aufnahme über einen Schmerz, der vom Epigastrium zur Brust aufsteigt und sich längs der Arminnenseite verbreitet. Dabei besteht lebhafteste Aufregung und grausamste Angst, starkes Herzklopfen und ein Erstickungsgefühl, das bis zur Ohnmacht steigt; 35—40 Atemzüge in der Minute. Gleich nach dem Verschwinden des Kolikschmerzes im Leibe haben auch die Brust- und Armschmerzen aufgehört. Der Puls war hier im Intervall unregelmäßig, ziemlich weich und leicht unterdrückbar. Nach einigen Tagen der Besserung tritt nur noch selten Herzklopfen auf; Brust- und Armschmerz besteht nicht mehr. Bei der Entlassung sind sämtliche Beschwerden verschwunden; der Puls ist nun weich und regelmäßig, die Atmung ungestört. — Der Verfasser bemerkt zu diesem Fall, daß bei den früheren Koliken dieses Patienten die Herz- und Respirationserscheinungen nie vorhanden gewesen waren.

28jähriger Anstreicher leidet wiederholt an Bleikoliken. Auf die neuerliche, bald beseitigte Kolik folgen Arthralgien in den unteren Extremitäten, außerdem aber an der vorderen und seitlichen Brustwand anfallsweises Stechen mit zusammenziehendem Gefühl und einem Schmerz, der die Atmung behindert. Heftiges exacerbierendes Stechen auch in der Bauchwand. Puls hier weich und regelmäßig.

In der Zusammenfassung der Symptome macht *Tanquerel des Planches* ausdrücklich auf die ,,anginaartigen Brusterscheinungen" aufmerksam, die er ebenso wie die einfache Dyspnöe und Palpitationen gewöhnlich nur dann beobachtet habe, wenn der Kolikschmerz im Epigastrium seinen Sitz habe (167 von 1217 Fällen wiesen epigastrischen Schmerz auf).

*Tanquerels* Fälle sind, wie man sieht, nicht genau das, was man Angina pectoris nennt; es finden sich Abweichungen in den Symptomen; auf sie wird später zurückzukommen sein.

Eine merkwürdige Gruppe von Fällen führt *Gélineau*[17]) (1862) unter dem Titel ,,Epidemische Angina pectoris" an, ohne irgendeinen Bleizusammenhang zu statuieren. Ich gebe zunächst in Kürze die Geschichte dieser ,,Epidemie", bevor ich die Zusammenhänge mit unserem engeren Thema berühre.

*Gélineau*, der Schiffsarzt der ,,Embuscade", einer französischen Korvette, beobachtet unter seiner Mannschaft nach einer an Strapazen reichen 4jährigen Fahrt in südlichen Meeren bei vernachlässigter Hygiene und einförmiger Bordnahrung zuerst Neuralgien, deren Auftreten durch feuchte Winde und Nebel begünstigt wird. Später tritt

an Bord Skorbut auf und verschwindet wieder bei Landaufenthalt. Schließlich ergreift eine ,,Colique sèche" epidemisch die Mannschaft, so daß zu Zeiten 22 Mann zugleich krank darniederliegen und $^1/_6$ der Besatzung befallen wird. Auch diese Kolik verschwindet wieder bei Ruhe und Hafenaufenthalt und frischen Nahrungsmitteln. Aber auf der Höhe von Kap Horn verschlechtert sich der Zustand der ganzen Besatzung wieder und auf der Höhe von St. Helena treten nach tagelangen Stürmen Anfälle von Angina pectoris auf. Neues Ausbrechen der Kolik; späterhin 6 neue Angina-Fälle, diese Zahl steigt im Verlaufe der ganzen Fahrt auf 14 Fälle. Aus deren Reihe seien 2 ausführlicher erwähnt.

*Fall 3.* 24jähriger, kräftiger französischer Matrose, aber geschwächt durch vorangegangene Anfälle von Colique sèche, fühlt plötzlich morgens beim Segelreffen einen Schmerz im Sternum, der sich vom Epigastrium bis zum Herzen und zur Schulter mit äußerster Schnelligkeit ausbreitet; es ist, gibt der Kranke an, wie wenn ein Degen von der Herzgrube hinter dem Brustbein vorbei bis zur Kehle fährt. Dabei besteht Erstickungsgefühl und die Muskeln der linken Halsseite sind sichtbar hart und kontrahiert. Der Kranke kann nicht mehr stehen und wird zu Bett gebracht; er stützt sich auf seine fixierten Arme und beugt den Rumpf nach vorn und Kopf und Hals nach rückwärts. Unvermögen, zu sprechen; Angst, ja Todesfurcht; gehemmte, flache Atmung, von Zeit zu Zeit ein tiefer Atemzug. Aus Furcht vor Schmerz hebt der Kranke die Brust so wenig wie möglich und hält besonders die linke Brustwand fast unbeweglich. Seine Gesichtszüge zeigen einen schwer leidenden Ausdruck bis zur Verzerrung. Puls ist regulär, etwas verlangsamt. Am Herzen findet sich nichts Besonderes. Hände und Füße sind kalt und leicht cyanotisch. Der Schmerz umzieht das Brustbein und ein Gebiet von 6 cm darum. — Mit Schweißausbruch und Ructus endet dieser Anfall.

*Fall 4.* 20jähriger, der erst seit kürzerer Zeit an Bord des Schiffes, steigt nach dem Essen in den Mastkorb; da spürt er einen sehr heftigen Schmerz im Brustbein und muß von den Kameraden heruntergetragen werden. Er kann kaum sprechen, deutet aber auf die linke Seite des Brustbeins als Sitz des Schmerzes; er empfindet ein Gefühl, wie wenn die Brust eingedrückt wird. Ausstrahlung in den linken Arm und Kribbeln und Taubheitsgefühl in den Fingern. Im Verlauf des Anfalls Ausstrahlen der Schmerzen zum linken Hoden. Die Atmung ist in den Augenblicken, wo der Schmerz zunimmt, angehalten; von Zeit zu Zeit wird ein tiefer Seufzer hörbar. Es besteht ausgesprochene Todesangst. Der Puls ist eng und leicht beschleunigt. Nach 10 Minuten Nachlassen des Anfalles. Winde gehen ab.

*Gélineau*[17]) hielt diese Erkrankung für Angina pectoris und zwar für eine ,,epidemische" Form. Ihr Wesen sah er im Geist der Zeit in Neuralgie und zwar in einer Neuralgie des Plexus cardiacus und des Vagus. Die Ursache dieser ,,Neuralgie" erblickte er in schlechter Ernährung, in den Unbilden der Witterung, in der Feuchtigkeit des Schiffes und den vorangegangenen, erschöpfenden Krankheiten, Skorbut und Colique sèche. Als Hilfsursache könne Tabak hinzugekommen sein, von dessen ätiologischer Bedeutung für die Angina pectoris *Gélineau* erst nach seiner Heimkehr [*Beau*[2]) hatte soeben die ersten Fälle dieser Art veröffentlicht] etwas gehört hatte.

Obwohl also der Tabak für *Gélineau* nur eine Nebenrolle spielte, wurde er künftighin immer als Beobachter einer größeren Zahl von „Nicotin-Anginen" angeführt.

Gegen diese letztere und auch gegen *Gélineaus* eigene Auffassung wandte sich neuerdings *Hans Kohn*[23]). Unter Hinweis auf die *Gélineau* offenbar noch nicht bekannt gewesene, erst im Jahre 1859 von *Lefèvre*[25]) festgestellte Tatsache, daß die Colique sèche, die vor und gleichzeitig mit der „Angina pectoris" auf dem Schiffe geherrscht hatte, stets eine chronische Bleivergiftung ist*), stellte er die Ansicht auf, daß die Fälle *Gélineaus* keine Fälle von Nicotin-, sondern von Blei-Angina gewesen seien. Er begründet dies zunächst mit dem Ort des Auftretens dieser Angina-Fälle, der derselbe sei, auf dem auch die Colique seche aufzutreten pflege, nämlich den heißesten Punkten der Erde, wo also das Blei mehr Neigung zum Verdampfen habe, mit dem Aufhören der Angina in höheren Breiten, während die Matrosen auch da nach wie vor rauchten und priemten, mit der Zeit des Auftretens der Krankheit, den Sommermonaten (s. auch Anm. S. 700), und endlich mit den Besonderheiten dieser Fälle, die sie als eine allgemeine vasomotorische Angina pectoris erscheinen ließen (vasomotorische Störungen, Herzklopfen, jugendliches Alter der Betroffenen und jedesmaliger Ausgang in Heilung). Bemerkenswert ist und für Blei als Ursache spricht auch das an Hysterie gemahnende Gebaren einiger Erkrankten, sowie die gerade den Bleikrankheiten eigentümliche Ausstrahlung der Schmerzen in die Hoden, die von *Gélineau* in 2 Fällen angegeben ist. Der Umstand, daß diese „Epidemie" auf einem französischen Kriegsschiff zum Ausbruch kam — die französische Marine hatte fast ganz allein unter der Colique sèche, also Bleikoliken, zu leiden, was bis zu *Lefèvres* Veröffentlichung ein ungelöstes Rätsel geblieben war — dieser Umstand unterstützt *Kohns* Auffassung von *Gélineaus* Anginen.

Einige Jahrzehnte später machte *A. Fraenkel*[14]) in seinem großen Angina-pectoris-Referat auf dem Kongreß für Innere Medizin 1891 kurz Erwähnung eines Falles einer jungen Arbeiterin in einer Patronenfabrik, die wegen einer Bleikolik in Behandlung stand; sie hatte anfallsweisen, ziemlich ausgesprochenen Schmerz und ein Beklemmungsgefühl in der Regio cordis.

*M. H. Vaquez*[47]) gab in einer Studie über den Blutdruck Bleikranker (1904) die Krankengeschichte eines 47jähr. Malers bekannt,

*) *Lefèvre*, der Leiter der Marinesanitätsbehörde in Brest, hatte durch seine von der Regierung preisgekrönte Untersuchung der Sonderexistenz dieser mysteriösen Kolik ein Ende bereitet; aber ich finde bei *Tanquerel des Planches*, daß schon er die Unzahl der früher bekannten und mit den seltsamsten Namen belegten „epidemischen" und nicht epidemischen Koliken sämtlich, wiewohl mit mancherlei Vorsicht, auf Blei zurückzuführen bestrebt war.

der schon an zahlreichen, nicht sehr schmerzhaften Bleikoliken erkrankt, einen plötzlichen Erstickungsanfall mit retrosternalem Schmerz „à forme angineuse“ erlitt. Dabei trat äußerste Blässe des Gesichts auf und ein synkopaler Zustand hielt 2 Stunden an. Solche Anfälle wiederholten sich 3—4 mal und neigten dann mehr und mehr zum Zustand des Mal épileptique, bis 3 Monate später plötzlicher Bewußtseinsverlust mit vorübergehender Gedächtnistrübung und 1 Stunde anhaltenden Zuckungen das Gesicht der Anfälle verändern. Schließlich stellen sich deutliche Zeichen einer Bleischrumpfniere heraus. — Hochdruck, meint der Verfasser, erkläre ebenso die Bleikolik, wie die Bleiepilepsie dieses Falles.

Auch *Neusser*[30]) (1904) sind Angina-Anfälle infolge Bleischädigung bekannt; doch nennt er keine einzelnen Fälle.

*J. Pal*[33]) erwähnt zwar unter den pectoralen Formen seiner Gefäßkrisen auch die Bleierkrankungen und bespricht ihre Pathogenese (auf seine Auffassung wird an späterer Stelle eingegangen werden), aber er hat keine eigenen Fälle beobachtet.

In jüngster Zeit (1925) bringt *L. Gallavardin*[16]) in seinem Buche „Les angines de poitrine“ einen Fall, den er ohne nähere Angaben als saturninen Ursprungs bezeichnet.

40jähriger Nephritiker, „ohne Zweifel Blei die Ursache“, der seit dem 22. Jahre Eiweiß ausscheidet, zeigt im letzten halben Jahre seines Lebens alle Symptome chronischer Nephritis und leidet außerdem an dyspnoischen und anginösen Krisen, die ihn zwingen, stillzustehen. Besonders Gehen gegen den Wind ruft die Beschwerden hervor, doch kommen die Anfälle gelegentlich auch nachts. Ausstrahlung in beide Arme wird angegeben. Der Schmerz sitzt zwischen Epigastrium und Sternum. Nitrite bringen Erleichterung. Am Herzen wird manchmal Galopprhythmus beobachtet. Der Blutdruck, der anfänglich 230/145 mm Hg betragen hat, sinkt im letzten Stadium auf 175/90. Unter zunehmenden Ödemen erfolgt Exitus. Die Sektion ergibt Schrumpfniere, ein Hydroperikard und Herzvergrößerung. Aorta und Kranzgefäße sind ohne krankhafte Veränderungen.

Betrachtet man rückschauend die aufgeführten Fälle, so ist das Bild der Angina pectoris zwar nicht in allen Fällen gleichmäßig gezeichnet, aber doch in allen Fällen unverkennbar.

Es finden sich vor allem die klassischen Kardinalsymptome: *Schmerz* hinter dem Sternum oder doch in seiner Nähe; *Oppression* oft in hohem Grade; *Angst-* und *Vernichtungsgefühl*; dazu Ausstrahlung nach den Armen und in entferntere Gegenden, z. B. die Hoden; als auslösendes Moment in einigen Fällen auch die Anstrengung.

Es sind aber auch einige Besonderheiten vorhanden: in erster Linie häufig Dyspnöe, motorische Unruhe der Erkrankten im Anfall, dann öfters vasomotorische Erscheinungen (Blässe und Röte); ferner einige Male eine gewisse Unabhängigkeit der Anfälle von Anstrengung mit Ausnahme der Fälle *Gélineaus*[17]), in denen die auslösende Bedeutung der

Anstrengung ausdrücklich betont wird. Hinzu kommt die Gutartigkeit der Erkrankung hinsichtlich der Heilung und das jugendliche Alter der Kranken.

Aber diese Besonderheiten erklären sich zwanglos unter Berücksichtigung der Ätiologie und Pathogenese. Ein Gift, das meist nur zeitweise einwirkt, macht naturgemäß nur eine vorübergehende Erkrankung; steht aber, wie beim Steckschußfall *Desportes*[9]), der Kranke dauernd unter seiner Einwirkung, so verläuft auch die Blei-Angina tödlich.

Das jugendliche Alter erklärt sich daraus, daß die Erkrankten meist entweder Matrosen waren oder gewerbliche Arbeiter, die schon frühzeitig unter der Giftwirkung standen.

Die Unruhe, die vasomotorischen Symptome und vor allem die Dyspnöe erklären sich aus der Pathogenese, nämlich aus der Tatsache, daß die Blei-Angina eben als eine vasomotorische Erkrankung aufzufassen ist und vasomotorische Anginen jeder Ätiologie diese Eigentümlichkeiten zeigen.

Wir haben aber hier erst zu beweisen, daß die Blei-Angina wirklich eine vasomotorische Angina ist. Zu diesem Zweck müssen wir die Bleivergiftung im allgemeinen auf ihre Pathogenese ansehen.

Nehmen wir aus der seit *Tanquerel des Planches*[42]) allgemein angenommenen Vierteilung der chronichsen Bleivergiftung die Bleikolik als ihre häufigste Form heraus und betrachten nur deren am meisten untersuchte Pathogenese, so stimmen nahezu alle Autoren darin überein, daß sie in einer anfallsweisen Verengerung der Bauchgefäße ihre Genese habe.

*Tanquerel des Planches*[42]) kann hier noch einmal genannt werden; er gibt nämlich, wenn auch ohne endgültige Entscheidung, zu erwägen, ob nicht die Pulsabweichung von einer Art Spannung oder spasmodischer Kontraktion der Arterien und Muskelfasern veranlaßt sei. Sein Ausdruck ,,Sturm der meisten organischen Funktionen'', mit dem er die Fülle der Symptome umfassen will, mutet uns recht modern an, wenn wir an Wortprägungen der letzten Zeit wie etwa ,,Gefäßkrisen'' denken*). Im übrigen sieht er die letzte Ursache der Kolik in einer Sympathicusneuralgie.

*Henle*[9]) hatte 1846 und 1847 weit entschiedener die adstringierende Wirkung des Bleis auf die Arterienmedia — also direkte Wirkung! — in den Vordergrund gestellt und in einem zuweilen lokalisierten, zuweilen allgemeinen Krampf der organischen Muskelfasern, der Gefäße

---

*) Interessant ist vielleicht in diesem Zusammenhang, daß auch schon einer der ältesten Autoren der Angina-pectoris-Literatur, und zwar ein Laie, von einem ,,Sturm (procella)'', der ihn befalle, spricht. Es ist *Seneca*[38]). Jedoch scheint es fraglich, ob er wirklich an Angina pectoris gelitten habe.

und des Bindegewebes das Wesen der Erkrankung gesehen, den Schmerz aber mit dem durch Venenüberfüllung bewirkten Druck auf die Nervenstämme erklärt.

*Hitzig*[91]) tritt in seinen monographischen Studien (1868) für die Existenz einer Gefäßaffektion ein, die das Auftreten der Symptome begünstigt. Diese Gefäßaffektion selbst aber, beschrieben als ein Reizzustand der Muscularis mit folgender Kontraktion und den hydrodynamisch sich daraus ergebenden Folgerungen — Drucksteigerung, Schweiße; danach Venenerweiterung durch Stauung nach dem Capillarsystem, Varicenbildung und Venenerschlaffung, dazu eine imaginäre Filtrationserhöhung — ist mit heutigen Auffassungen wohl wenig in Einklang zu bringen, wäre nicht in anderem Zusammenhang seine Ausführung über die hinreichend *plötzliche* Druckveränderung im Arteriensystem bemerkenswert, die ganz im Einklang mit der modernen Auffassung von Gefäßkrisen steht.

*Heubel*[20]) (1871) denkt im Gegensatz zu den bisherigen Autoren, die er in seiner Polemik gegeneinander ausspielt, mehr an eine Reizung der Gefäßnervenendigungen, denn er glaubt an eine größere chemische Affinität des Bleis zum Nervengewebe und belegt dies durch anfechtbare Ergebnisse aus Tierversuchen.

Die entscheidenden Autoren für die ganze Frage sind *A. Frank*[15]) und sein Chef *Riegel*[37]) (1875 und 1878). Ihre sphygmographischen Untersuchungen betreffen zwar nur das Verhalten der Gefäße und den Schmerz in der Blei*kolik*, sind aber maßgebend für jede Bleigefäßaffektion und somit auch für unsere besondere Frage der pectoralen Formen. *Riegel*[37]) hält einen Parallelismus zwischen Schmerz und Gefäßspannung (erhöhter Tonus, nicht vermehrte Kontraktion!) für gegeben, was sich u. a. aus der Beseitigung des Schmerzes durch Amylnitrit ergebe; das Wesen der Kolik erblickt er in der abnormen Erregung der vasomotorischen Nerven.

*Borgen*[5]) (1896), der auf den Krampf der Darmmuskulatur als Schmerzursache wieder zurückgreifen möchte, greift den Zusammenhang zwischen Schmerz und Gefäßspannung an, doch ohne ihn ganz auszuschließen.

Am ausgesprochensten und dabei die Frage gleich im weiteren Zusammenhang erfassend, sieht *J. Pal*[33]) in Gefäßspasmen die Ursache der Bleikolik, und dieser Autor bringt sie denn auch in theoretischen Zusammenhang mit der Angina pectoris. Er kommt in den Gefäßkrisen (1905) eingehend auf die Druckverhältnisse bei Bleiaffektionen zu sprechen; nicht die absolute Spannungshöhe, sondern ihre relative Erhöhung sei maßgebend. Eine solche war in allen seinen Beobachtungen von Angina pectoris (Blei-Anginen selbst hatte er, wie oben angeführt, ja nicht gesehen) vorhanden gewesen. Aber nicht der erhöhte Druck

sei alleinige Ursache der Angina, sondern es müsse ein Krampf in bestimmten, lokalisierten Bezirken hinzukommen, um Angina pectoris zu erzeugen.

Und dieser Standpunkt *Pals*[33]) ist auch der, den der Verfasser dieser Abhandlung sich zu eigen macht. Die Angina pectoris saturnina trägt die Eigentümlichkeit der Form von Angina, die wir seit *Nothnagel*[31]), der das Wesen der Angina in einem plötzlichen Ansteigen des Blutdrucks durch peripheren Gefäßspasmus erblickte, als vasomotorische Angina pectoris bezeichnen. Aber freilich sehe ich die Ursache des Schmerzes nicht in der Weise an, wie es *Nothnagel*[31]) damals tat, gestützt auf *Cahens*[7]) und *Eichwalds*[11]) Veröffentlichungen, zu denen — wiewohl unabhängig von ihnen — in den gleichen Jahren auch *Landois* gekommen war.

*Cahen*[7]) (1866), der als erster die soeben von *Brown-Séquard* und *Claude Bernard* entdeckten vasomotorischen Nerveneinflüsse in die Pathologie zu übertragen suchte, meinte, auch die Angina pectoris sei eine vasomotorische Neurose und durch Kongestion des Herzens mit venöser Stauung verursacht.

*Eichwald*[11]) (1863) blickte tiefer und sah die Ursache des Schmerzes in der Anstrengung des überarbeiteten Herzens bei Überwindung von Zirkulationshindernissen, wie sie weniger in Herabsetzung der Herztätigkeit durch Schwäche als vielmehr durch „wahrhafte Hemmung“ gegeben sei; so ein mechanisches, für Angina ursächliches Hindernis sei die Kontraktion der peripheren Gefäße.

*Landois*[24]) (1866), der die Angina pectoris, „einen Symptomenkomplex“, theoretisch gliederte, erblickte die eine Ursache der Angina in einer Affektion der vasomotorischen Nerven und hielt die Angina nur für eine Steigerung des nervösen Herzklopfens, wofür er schon die Bezeichnung Angina pectoris vasomotoria vorschlug. Gleich *Eichwald*[11]) wollte er den Schmerz durch Überanstrengung des Herzmuskels, wo der arterielle Druck vermehrt sei, entstanden wissen; doch nahm er auch das Gegenteil, Schwäche und verminderten Druck, als mögliche Ursache an.

Diesen Autoren schloß sich *Nothnagel*[31]) (1867) an; auch er sah die Angina pectoris als sekundären Vorgang an, das Primäre war ihm der vasomotorische Vorgang in der Peripherie. Auch er begründete den Schmerz und das Beklemmungsgefühl mit der Erhöhung der Widerstände und der darum vermehrten und erschwerten Herzarbeit.

Es war, wie bemerkt, *Pal*[33]), der sich gegen diese Ansicht wandte. Druck allein könne nicht Ursache des Schmerzes sein. „Zur Auslösung des eigentlichen Anfalles gehören Kontraktionsvorgänge in bestimmten Gefäßgebieten.“ Als diese bestimmten Gefäßgebiete dachte er offenbar die Coronararterien.

Auf die gerade heut wieder viel erörterte Frage, ob ein Coronarspasmus möglich ist und bei Angina pectoris die entscheidende Rolle spielt, hier näher einzugehen, muß ich mir versagen und ich will mich darauf beschränken, hinzuweisen, daß mit Ausnahme der Anhänger der *Allbutt*schen Aortenhypothese wohl alle Autoren an diesem Coronarspasmus und seiner Rolle bei der Angina nicht zweifeln.

Wie nun die oben genannten Autoren *Riegel*[37]), *Frank*[15]), *Pal*[33]) klinisch festgestellt haben, daß Bleieinwirkung eine Gefäßverengerung (ob spastisch oder tonisch, bleibe als praktisch gleich dahingestellt) zur Folge hat, so glückte es in neuester Zeit *Tscherkess* und *Philippowa*[46]) (1925), auch experimentell eine mehr oder minder modifizierte Verengerung von peripheren und Organgefäßen zu erzielen, indem sie Versuche mit Bleisalzen in Lösung von 1 : 10 Millionen bis 1 : 1000 und auch Verfütterungsexperimente anstellten. Diese Autoren führen im Gegensatz zu *Riegel* die Verengerung auf eine direkte Einwirkung der Bleiverbindungen auf die Muskulatur der Gefäßwand zurück. Gleichviel nun, ob diese Auffassung, die sie durch experimentelle Ausschaltung der gefäßverengernden Nerven gesichert glauben, die richtige ist — das Ganze gipfelt in dem eindeutigen Ergebnis einer funktionellen Gefäßverengerung bei kürzerer wie längerer Bleieinwirkung.

Und so wäre die Annahme nicht allzu kühn, daß Blei auch die Kranzgefäße anfallsweise verengern könnte, wie dies für ein Gift insbesondere nachgewiesen ist, das erfahrungsgemäß Angina pectoris erzeugt: das Nicotin. Mit diesem uns wegen seiner Parallelerscheinungen besonders interessierenden Gifte konnten *Morawitz* und *Zahn*[29]) im Experiment eine Coronararterienverengerung feststellen.

Wenn gerade an den Kranzgefäßen der Nachweis für das Blei in diesem Sinne noch nicht erbracht ist, so spricht doch nichts gegen und alles für diese Wirkungsmöglichkeit.

Nur eine vorübergehende Wirkung kann in Frage kommen. Zwar scheint Blei im Experiment mit hohen Dosen auch organische Veränderungen an den Gefäßen zu machen*) und auch die Bleischrumpfniere hat dauernde organische Gefäßschädigung zur Voraussetzung; aber tiefergreifende organische Schädigungen der Coronararterien können,

---

*) *Saltykow* berichtet über *Boveris* und *Stieglitz'* Experimente bei Kaninchen, bei denen sich nach künstlicher Bleivergiftung gewisse Veränderungen in Form von Media-Degeneration und obliterierender Endarteriitis gezeigt haben sollen; *Uhthoff, Pal, Legge* und *Goadby* finden zuweilen Verdickungen der kleinen Gefäße, auch obliterierende Endarteriitis besonders von Capillaren der Bauchorgane, während wieder andere Forscher (*Jores* und *Hoddick*) dies bestreiten und nichts dergleichen gesehen haben. — Diese Angaben zitiert nach *Thorel*[45]) und *Tscherkess*[46]).

wie soeben bemerkt, bei der Blei-Angina nicht in Frage kommen*), eben weil die Anfälle nach Entfernung des Giftes und vor allem nach Verhütung neuer Zufuhr von Blei so rasch heilen. — So bleibt zur Erklärung eine funktionelle Affektion der Gefäße durch Blei das einzige Mögliche.

Ich fasse zusammen: Blei kann neben den bekannteren Erscheinungen ein Symptomenbild erzeugen, das wir seit *Heberden*[18]) unter dem Namen der Angina pectoris kennen. — Die seit *Stoll*[41]) und *Andral*[1]) bekanntgewordenen**) Fälle dieser *Angina pectoris saturnina* sind Folge der spastischen Wirkung des Giftes, das in diesen besonderen Fällen an den Kranzgefäßen des Herzens angreift.

---

## Literatur.


1) *Andral, G.*, Medizinische Klinik, II. Bd. 2. Teil. Übersetzt von H. E. Flies. Quedlinburg und Leipzig 1843. — 2) *Beau*, Sur la fumée de tabac considerée comme cause de l'angine de poitrine. Arch. gén. de méd. **2**, 122. 1862. — 3) *Blänsdorf, E.*, Bleiliteratur, Schriften a. d. Gesamtgeb. d. Gewerbehygiene. Neue Folge 7, II. Berlin 1922. — 4) *Boesch, R.*, Über die Bleivergiftungen, welche in den Jahren 1884—1905 auf der Züricher med. Klinik beobachtet wurden. Inaug.-Diss. Zürich 1905. — 5) *Borgen, Th.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **56**, 248. 1896. — 6) *Brieger, L.*, Charité-Annalen **6**, 151. 1879. — 7) *Cahen*, Arch. gén. de méd. **2**, 2. 1863. Des névroses vasomotorices. — 8) *Desbois de Rochefort, M.*, Cours élémentaire de matière médicale. **1**, 284. Paris 1789. — 9) *Desportes, E. H.*, Traité de l'angine de poitrine. Paris 1811. — 10) *Disselhorst*, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1394. — 11) *Eichwald, F.*, Würzb. med. Zeitschr. **4**. 1863. — 12) *Elkonin, J.*, Über Bleivergiftungen nach Schußverletzungen. Inaug.-Diss. 1907 Königsberg. — 13) *Fischer, E.*, Bleivergiftungen auf der Göttinger medizinischen Klinik in den Jahren 1878—98. Inaug.-Diss. Göttingen 1899. — 14) *Fraenkel, A.*, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1891. — 15) *Frank, A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **16**, 423. 1875. — 16) *Gallavardin, L.*, Les angines de poitrine. Paris 1925. — 17) *Gélineau, E.*, De l'angine de poitrine épidémique. Gaz. des hôp. **35**, 455. 1862. — 18) *Heberden, W.*, Med. Transact. 1772 (1768), II. — 19) *Henle, J.*, Zeitschr. f. rat. Med. **4**, 454. 1846.; Rationelle Pathologie II, 1, S. 179. Braunschweig 1847. — 20) *Heubel, E.*, Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Berlin 1871. — 21) *Hitzig, E.*, Studien über Bleivergiftung I. Berlin 1868. — 22) *Küster, E.*, und *L. Lewin*, Dtsch. Arch. f. klin. Chir. **43**, H. 3/4. 1892. — 23) *Kohn, H.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1926,


---

*) Berichte über Sektionen von Fällen saturniner Angina sind mir außer den Sonderfällen *Desportes*'[9]) und *Gallavardins*[16]) nicht bekannt; in beiden ist an Kranzgefäßen und Aorta nichts gefunden worden.

**) Diese Fälle sind selten. Ich finde außer bei vielen anderen keine Erwähnung dieser Erkrankungsform in den Lehrbüchern der Toxikologie von *Gadamer, Kionka, Kobert, Lewin*, in *Telekys*[44]) und *Starkensteins*[40]) Aufsätzen in den Handbüchern von *Grotjahn-Kaup* und *Kraus-Brugsch*, in *Eulenburgs* Realenzyklopädie und der britischen *Encyclopaedia Medica*, nicht einmal in den wertvollen Bleimonographien von *Oliver*[32]) und *Legge* und *Goadby*[26]), und hoffe so, mit dieser Studie zum Bild der Bleivergiftung ebenso wie zum Problem der Angina pectoris einen kleinen Beitrag geliefert zu haben.

Nr. 11; Med. Klinik 1926, Nr. 26/28. — [24]) *Landois, L.*, Arch. d. ges. Psychiatrie u. gerichtl. Psychol. **13**, Nr. 1/2. 1866. — [25]) *Lefèvre*, zit. nach *Oliver* (l. c.). — [26]) *Legge, Th. M.*, und *K. W. Goadby*, Bleivergiftung und Bleiaufnahme. Übersetzt H. Katz. Hrsg. L. Teleky. Berlin 1921. — [27]) *Lewin, L.*, Art. „Bleivergiftung" in Eulenburgs Realenzyklopädie, 4. Aufl.; Lehrb. d. Toxikologie. Berlin 1897; siehe unter *Küster*. — [28]) *Levy*, Öst. Zeitschr. f. prakt. Heilk. **16**. 1870, zit. nach *Sohr*. — [29]) *Morawitz, P.*, und *A. Zahn*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, 364. 1914. — [30]) *Neusser, E.*, Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie H. 2. Wien 1904. — [31]) *Nothnagel, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1867, S. 39. — [32]) *Oliver, Th.*, Brit. med. journ. **1**, 505. 1891. — [33]) *Pal, J.*, Gefäßkrisen. Leipzig 1905; Wien. Arch. f. inn. Med. **6**, 153. 1923; Wien. med. Wochenschr. 1924, Nr. 38; Wien. klin. Wochenschr. 1926, Nr. 22. — [34]) *Paracelsus*, Werke **1**, 478 u. 656. Straßburg 1616. — [35]) *Paulus von Aegina*. Medical works, transl. by Fr. Adams. London 1834. — [36]) *Pluskal*, Öst. med. Wochenschr. **19**. 1893, zit. nach *Elkonin*. — [37]) *Riegel, F.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **21**, 175. 1878. — [38]) *Seneca*, Opera omnia. Ep. **54**. Antwerpen 1605. — [39]) *Sohr, H.*, Die in der Medizin. Klinik Breslau seit 1892 beobachteten Fälle von chronischer Bleiintoxikation. Inaug.-Diss. Breslau 1903. — [40]) *Starkenstein*, E., Vergiftungen, im Handbuch von Kraus-Brugsch IX, I, S. 961. Berlin 1923. — [41]) *Stoll, M.*, Ratio medendi. Übers. G. L. Fabri. Breslau u. a. O. 1798, II, 1; Wien. Beyträge **1**, 1. 1781. — [42]) *Tanquerel des Planches*, Die gesamten Bleikrankheiten. Übers. S. Frankenberg. Quedlinburg u. Leipzig 1842. — [43]) *Taylor, S.*, Lancet **1**, 562. 1908. — [44]) *Teleky, L.*, Gewerbliche Vergiftungen in: *Grotjahn-Kaup*, Handwörterbuch der sozialen Hygiene. — [45]) *Thorel, Ch.*, Pathologie der Kreislauforgane. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **2**, 601. 1910. — [46]) *Tscherkess, A.*, und *E. Philippowa*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **108**, 219. 1925. — [47]) *Vaquez, M. H.*, Semaine méd. 1904, p. 387.

(Aus der III. Med. Klinik der kgl. ung. Pázmány-Péter-Universität in Budapest. — Vorstand: Prof. *Baron A. v. Korányi.*)

# Untersuchungen über die Ergotaminwirkung bei Menschen, mit besonderer Rücksicht auf seine klinische Anwendungsmöglichkeiten bei inneren Erkrankungen.

Von

**Dr. Eugen Baráth,**

Assistent der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 6. August 1926.)*

Vor einigen Jahren haben *Dale* und andere *Forscher* darauf hingewiesen, daß einem Alkaloide des Mutterkornes, dem Ergotoxin die Fähigkeit zukommt, die sympatisch-fördernde Nervenendigungen in spezifischer Weise zu lähmen. Viel später gelang es dann *Stoll*, das natürliche Hauptalkaloid des Mutterkornes, das Ergotamin zu isolieren. Es scheint auf Grund der neueren Untersuchungen festzustehen, daß diesem Gifte die spezifische Secalewirkung, und zwar die sympatische-lähmende Wirkung im hohem Maße zukommt. Neben der charakteristischen Uteruswirkung besitzt das Ergotamin andere Eigenschaften, welche den Internisten interessieren. *Kolm* und *Pick*, *Amsler* u. a. haben gefunden, daß das Ergotamin die charakteristische Adrenalinwirkung auf das Froschherz aufzuheben vermag. *Rothlin* hat folgende wichtige Eigenschaften dieses Stoffes gezeigt: eine negativ-sympathicotrope Wirkung am Gefäßsystem in vivo und vitro. Oft stellt sich nach Injektion des Ergotamins eine initiale Blutdruckerhöhung ein, welche aber von einer länger anhaltenden geringeren Blutdrucksenkung gefolgt wird. Dieses Verhalten wird besonders dann beobachtet, wenn das anfängliche Blutdrucksniveau höher eingestellt war. War das anfängliche Niveau des Blutdruckes dagegen niedrig, so erfolgt jetzt nach Anwendung des Ergotamins eine Blutdruckerhöhung, welche längere Zeit bestehen bleibt. Das Ergotamin ist imstande den normalen sympathischen Tonus auf das Herz zu hemmen. So rufen schon kleine Ergotamindosen eine Verlangsamung des Pulses hervor. Die Puls- und Blutzucker erhöhende Wirkung des Adrenalins wird durch entsprechende Ergotamingaben aufgehoben. *Rothlin* hat aber keine hypoglykämische Wirkung des

Ergotamins beobachten können. Seine Untersuchungen machen es überhaupt wahrscheinlich, daß durch das Mittel auch jene sympathische Mechanismen zu lähmen sind, welche physiologischerweise nicht fördernder, sondern hemmender Natur sind.

Diese Beobachtungen machen es uns verständlich, daß bei der Ergotaminwirkung große individuelle Verschiedenheiten zu erwarten sind, wie sie nach *Rothlins* Beobachtungen tatsächlich vorkommen. Da die beobachteten Wirkungen dieses Mittels in der menschlichen Pathologie und Therapie verwertbar wären, scheint es uns wichtig zu sein, die Ergotaminwirkung in Menschenversuchen zu analysieren.

Zu diesem Zwecke haben wir viele Versuche an gesunden und kranken Menschen angestellt, wobei die Veränderungen der Pulszahl, des Blutdruckes, des Blutzuckers, sowie die Allgemeinerscheinungen nach intramuskulärer Anwendung des Ergotamintartrats (Gynergen Sandoz) studiert wurden. Die Injektionen gaben wir immer frühmorgens; die Versuchspersonen waren nüchtern und befanden sich in absoluter Ruhe. Die von uns angewendete Ergotamindosis betrug meistens $^1/_3$—$^1/_2$ mg. Nach der Injektion bestimmten wir anfangs jede 2. Minute die Pulszahl und die Blutdruckwerte, später in jeder 5. Minute. Die Bestimmung des Blutzuckers geschah nach 20, 45, 90 und 120 Minuten.

In eine andere Gruppe reihen wir die Versuche, die längere Zeit hindurch nach systematischer Anwendung des Mittels bei verschiedenen Kranken ausgeführt wurden. Diese Versuche hatten eine therapeutische Beeinflussung des Krankheitsbildes zum Zwecke; dementsprechend wurden sie mit einer sehr sorgfältigen klinischen Beobachtung der Kranken verbunden. Auf diese Versuche und ihre Ergebnisse kommen wir am anderen Orte zurück.

*Die Wirkung des Ergotamins auf Blutdruck, Pulszahl und Blutzucker.*

Nach theoretischen Erwägungen, die sich aus den aufgezählten Beobachtungen über die Ergotaminwirkung in Tierversuche ergeben, könnten wir auf folgende Wirkungen des Mittels rechnen: eine depressive Beeinflussung des Blutdruckes sowie der Pulszahl, evtl. Senkung des Blutzuckerspiegels. In der Wirklichkeit liegen aber die Verhältnisse viel komplizierter, wie wir schon aus *Rothlins* Versuchen schließen können und aus den eigenen Untersuchungen lernten.

### *I. Veränderung des Blutdruckes nach Ergotamin.*

Das Verhalten des Blutdruckes scheint — ebenso wie in den Tierversuchen — wesentlich von den Ausgangswerten des Blutdrucks abhängig zu sein. Bei normalem Blutdruckniveau finden wir meistens eine sehr geringe Blutdrucksenkung, welcher oft eine initiale kurzdauernde Erhöhung vorangeht. Der Druckabfall beträgt meistens 10—15 Hg mm

(nach *Riva-Rocci*). In einigen Fällen finden wir aber keine nennenswerte Veränderung der Blutdruckkurve (siehe die Kurven 1 u. 2, Abb. 1).

Ist das Anfangsniveau des Blutdruckes hoch eingestellt, so erfolgt eine viel größere Erniedrigung des Blutdruckes. In diesen Fällen finden wir Blutdrucksenkungen bis 30—35 Hg mm. Dabei geht der diastolische Druck etwas in die Höhe. Die Pulsamplitude wird also nach Ergotamininjektion kleiner (Kurve 3).

Manchmal finden wir wieder ein anderes Verhalten, besonders bei hypertonischen Kranken. Die Injektion des Ergotamins wird von einer sehr labilen Einstellung des Blutdruckes verfolgt: mit beträchtlichen Schwankungen kommt eine mehr-minder große Erniedrigung des Blutdruckes vor, welche aber schnell vorübergeht und einer beträchtlichen Erhöhung des Blutdruckes über dem Anfangswerte Platz gibt (Kurve 4).

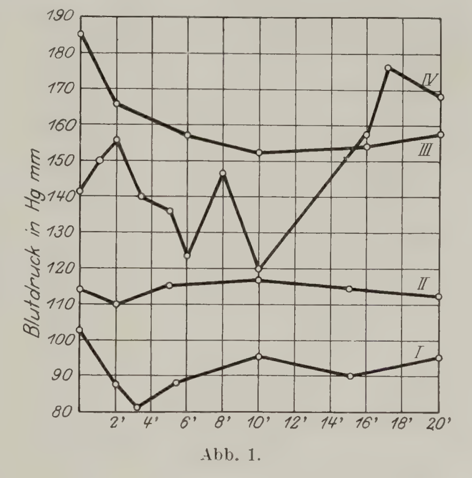


Abb. 1.

Die Veränderungen des Blutdruckes nach Ergotamin haben meistens nur kurze Dauer. Die Blutdrucksenkung erfolgt schon nach 3—5 Minuten und dauert meistens nicht mehr, als $^1/_2$ Stunde. Stundenlang anhaltende Blutdrucksenkung über 20 Hg mm haben wir nur in 2 Fällen gesehen.

## *II. Das Verhalten des Pulses nach Ergotamin.*

In den Tierversuchen fanden die meisten Autoren eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz nach Ergotamininjektionen. Wir konnten auch ein Seltenerwerden des Pulses beobachten, welches aber nur geringere Werte erreichte. Verminderung der Pulszahl bis 8—12 Schlägen pro Minute war meistens der Fall. Dabei wurde der Puls etwas weicher. Die Erniedrigung der Pulszahl hatte fast immer eine längere Dauer, als die Blutdruckverminderung nach Ergotamininjektion. So haben wir sie auch noch nach mehreren Stunden feststellen können (Kurve 1, Abb. 2).

Ein stärkeres Herabsinken der Pulszahl fanden wir nur in solchen Fällen, in welchen die Injektion von einem längere Zeit anhaltenden Unwohlsein gefolgt wurde. In diesen mit Schwindeln, Kopfweh, Eingenommenheit des Kopfes und manchmal mit Erbrechen einhergehenden Fällen konnten wir eine Verminderung der Pulszahl um 25—35 Schlägen registrieren. Diese als toxisch bedingt deutende Bradykardie kommt aber selten vor; nur bei den größten von uns angewendeten Dosen

($^1/_2$ mg Ergotamintartrat) trat sie in Beobachtung (Kurve 2). Es scheint also nach dem Gesagten, daß dem Ergotamin die Fähigkeit zukommt, den normalen sympathischen Herztonus des Menschen deutlich zu hemmen. In den Tierversuchen rufen — wie erwähnt — schon kleine Dosen von Ergotamin eine deutliche Abnahme der Pulsfrequenz hervor. Die Herabsetzung der Pulszahl wurde in unseren Versuchen von einem Weicherwerden des Pulses gefolgt, welches mit der Abnahme der Pulsamplitude zusammenzuhängen scheint. Wie wir sehen, ist das Ergo-

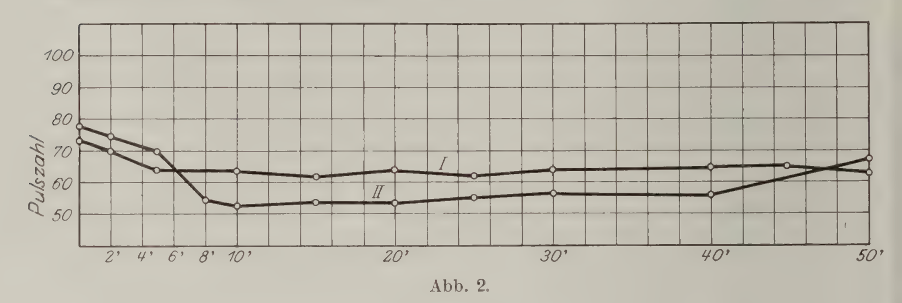



Abb. 2.

tamin bezüglich seiner Pulswirkung ein wirklicher Antagonist des Adrenalins; bei dem ersteren spielt die Ausschaltung, beim letzteren die starke Erhöhung der peripherischen sympathischen Impulse auf die Gefäßinnervation die größte Rolle.

*Die Wirkung des Ergotamins auf den Blutzucker.*

Wenn wir die Hemmung der fördernden sympathischen Impulse als Hauptwirkung des Ergotamins betrachten, so müssen wir folgegerecht eine Abnahme der Blutzuckerwerte nach Ergotamininjektionen erwarten. Das ist aber nicht der Fall. Es ist sicher, daß die hyperglykämisierende Wirkung des Adrenalins verhindert werden kann, wenn wir zu rechter Zeit Ergotamin injizieren. Eine hypoglykämisierende Wirkung des Ergotamins selbst kann aber nicht beobachtet werden, wie es *Rothlins* Kaninchenversuche zeigten.

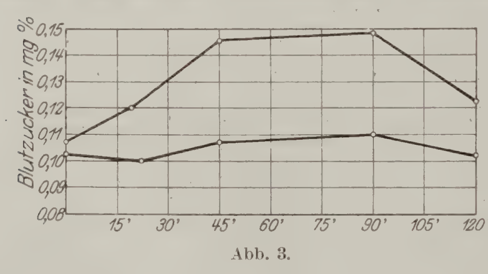



Abb. 3.

In unseren Versuchen fanden wir fast immer eine mehr oder minder ausgeprägte Erhöhung der Blutzuckerwerte. Die Steigerung des Blutzuckers erfolgt meistens schon in der ersten Viertelstunde, steigt dann in der nachfolgenden Stunde noch höher, um dann in 2 Stunden abzuklingen. Die höchste von uns beobachtete Blutzuckererhöhung betrug

0,04%. Es kommen auch Fälle vor, wo die Veränderung der Blutzuckerkurve eine ganz unbedeutende ist oder in den Grenzen der Versuchsfehler zu liegen scheint. Wir geben hier 2 Beispiele für die Blutzuckerwirkung des Ergotamins wieder (Abb. 3).

Die Blutzuckerwirkung des sympathicus lähmenden Ergotamins ist also — wie wir sehen — eine entgegengesetzte der Wirkung, welche theoretisch erwartet werden könnte. Es ist daher der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß die mäßige Erhöhung der Blutzuckerwerte nach Ergotamin vielleicht auf einer Reizung oder Enthemmung der die Leber versorgenden sympathischen Apparate beruht. Damit wäre die Annahme von *Rothlin* gerechtfertigt, daß das Ergotamin nicht nur jene sympathischen Mechanismen zu lähmen vermag, welche fördernder Natur sind, sondern auch jene, welche normalerweise hemmende Fasern führen.

### *Die Allgemeinwirkungen des Ergotamins und der Mechanismus seiner Wirkung.*

Die objektiv feststellbaren Wirkungen des Mittels werden am besten am Kreislaufapparate und auf die Blutzuckerregulation registriert, wie wir es zeigten. Eine deutliche Wirkung auf die Weite der Pupillen konnten wir nicht beobachten. Bei den größeren Dosen kommen bei einigen Menschen — wie wir es schon kurz erwähnten — unangenehme Symptome zum Vorschein. Das am meisten auffallende Symptom ist dabei die stärkere Pulsverlangsamung, welche aber ohne Blutdrucksenkung einhergeht. Daneben geben die Versuchspersonen an, daß sie starken Brechreiz haben. Erbrechen kommt auch vor und zwar $^1/_2$ bis $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Manche Kranken erzählten, daß sie sich nach der Injektion wie betrunken fühlten. Einige Kranke beklagten sich über starken Schwindelgefühl. In einigen Fällen konnten wir auch eine auffallende Blässe im Gefolge der Injektion beobachten, welche aber schnell vorüberging. In einem Falle schließlich wurde der Kranke bewußtlos, mit langsamen und kräftigen Puls und einem Blutdruck von 86—56 Hg mm nach *Riva-Rocci*. Dieser Patient hatte eine kongenitale Trichterbrust mit kleinem Herz und schmaler Aorta. Die Bewußtlosigkeit dauerte bloß einige Minuten und der Kranke erholte sich bald darnach. Alle diese unangenehmen Nebenerscheinungen des Mittels kamen bei der Anwendung der höchsten von uns angewendeten Dosen ($^1/_2$ mg Ergotamintartrat) zum Vorschein.

Der Mechanismus der Ergotaminwirkung ist nicht ganz einfach zu deuten. Nach unserer Auffassung kann das Ergotamin auf Grund der klinischen Beobachtung nicht für das Atropin der sympathischen Nervenendigungen gehalten werden. Seine Wirkung ist komplex und nicht so stark ausgeprägt.

Obwohl der Antagonismus zwischen Adrenalin und Ergotamin in mancher Hinsicht besteht, kommen die Zeichen einer Lähmung der fördernden sympathischen Mechanismen nach Ergotamininjektion nicht in so eklatanter Weise zum Vorschein, wie die Zeichen der Lähmung der Vagusendigungen nach Atropininjektion. Die Erhöhung der Blutzuckerwerte nach Ergotamin spricht sogar in dem Sinne, daß — wie es auch manche Tierversuche vermuten lassen — dieses Mittel vielleicht auch die hemmenden sympathischen Fasern lähmt, d. h. eine Sympathicusreizwirkung ausübt. Nach *Rothlins* Auffassung gibt es auch manche Anhaltspunkte dafür, daß dem Ergotamin vielleicht eine amphotrope Wirkung zukommt: Sympathicushemmung und Vagusreizung zu gleicher Zeit oder nacheinander.

(Aus der III. Med. Klinik der kgl. ung. Pázmány-Péter-Universität in Budapest. — Vorstand: Prof. *Baron A. v. Korányi.*)

# Über die Ergotamintherapie bei inneren Erkrankungen.

Von

**Dr. Eugen Baráth,**
Assistent der Klinik.

*(Eingegangen am 6. August 1926.)*

Die sympathisch-hemmende Wirkung des Ergotamintartrats manifestiert sich in einer depressiven Beeinflussung der Pulsfrequenz sowie des Blutdruckes. Aus diesen Wirkungsqualitäten des Ergotamins ergeben sich von selbst die Indikationen, welche die Anwendung des Mittels in der inneren Medizin als nutzbringend erscheinen lassen. Es sind in der ersten Reihe alle Erkrankungen in Erwägung zu ziehen, welche in ihrem klinischen Bilde die Zeichen einer starken sympathischen Erregbarkeit hervortreten lassen. Es ist bekannt, daß die Secalepräparate bei den mit starken Palpitationen sowie mit thyreotoxischen Symptomen einhergehenden Zuständen schon vor langen Jahren empfohlen wurden. Auf unserer Klinik haben wir sie auch auf *v. Korányi*'s Vorschlag bei Angina abdominalis sowie bei Zuständen mit starker epigastrischen Pulsation öfters mit gutem Erfolg angewendet. Die Reindarstellung des Ergotamins und die in Tierversuchen, sowie klinisch studierte Wirkungsweise dieses Mittels ließen dann den Gedanken aufkommen, daß manche Krankheitsbilder mit stark hervortretenden sympathischen Reizsymptomen sich vielleicht gut durch Ergotaminbehandlung beeinflussen ließen. So haben *Adlersberg* und *Porges* diese Behandlungsweise bei dem Morbus Basedowi versucht und sehr gute Erfolge damit erzielt. Nach ihrer Auffassung scheint ja das Ergotamin geradezu der Antagonist der Thyroxins zu sein.

*Adlersberg* und *Porges* haben das Mittel in subcutaner Injektion sowie peroral gegeben. Und zwar gaben sie 2 mal $^1/_4$ mg Ergotamintartrat (Gynergen Sandoz) subcutan oder 2—3 Tabletten à 1 mg peroral. Die so erzielten Erfolge waren recht gut. Der Appetit wird besser, das Körpergewicht nimmt zu. Der Grundumsatz sinkt in vielen Fällen; nur die Tachykardie ließ sich schwer beeinflussen, denn bei allgemeiner guter Besserung blieb meistens die Pulsfrequenzerhöhung bestehen. Stellte sich nach Abschluß der Ergotaminbehandlung ein Rezidiv ein, so war eine neue Kur wieder erfolgreich. Unter 23 so behandelten Fällen erzielten sie in 15 Fällen gute, in 5 Fällen mäßige Besserung. Unverändert blieben bloß 3 Fälle. Auch bei klimakterischen Beschwerden haben sie eine gute Wirkung der Ergotaminbehandlung festgestellt.

Auch *Staehelin* und *Merke* können über gute Erfolge der Ergotaminbehandlung hyperthyreotischer Zustände berichten. Neuerdings erwähnt *Matthes*, daß er gute Wirkung der Ergotamininjektion bei Herzneurosen beobachtet hat.

Wir haben die Ergotaminbehandlung in einer Reihe von geeigneten Krankheitsfällen systematisch angewendet und die bisher geltenden Indikationen wesentlich ausgedehnt. So haben wir Ergotamininjektionen bei verschiedenen Formen von Hypertonien und mit Tachykardie einhergehenden Fällen benutzt, außerdem bei leichten Tuberkuloseerkrankungen. Dazu hat uns den Anlaß die Erwägung gegeben, daß eben in dem Krankheitsbilde der Lungentuberkulose zahlreiche Zeichen einer toxischen Sympathicusreizwirkung zu finden sind (Palpitationen, Tachykardie, Mydriasis usw.). Aber schon hier wollen wir nachdrücklich betonen, daß wir es für verfehlt halten, die Indikationen der Ergotamintherapie lediglich auf schematische, theoretische Spekulationen aufzubauen, wozu wir nicht berechtigt sind; denn die Ergotaminwirkung ist viel zu komplex. In dieser Hinsicht ebenso, wie in der Beurteilung der Ergebnisse der Behandlung wird die gesunde Kritik die Entscheidung treffen.

Unser Behandlungsschema war meistens dem von *Adlersberg* und *Porges* angegebenen ähnlich. Wir haben Gynergen Sandoz injiziert, und zwar mit 2mal $^1/_4$ mg begonnen und die Dosen 2—3mal täglich $^1/_2$ mg erhöht. Meistens gaben wir zuerst eine probatorische Dose von $^1/_4$ mg zwecks Eruierung der individuellen Empfindlichkeit. Sind wir zu den Dosen von 2—3mal $^1/_2$ mg angelangt (wenn keine unangenehmen Symptome sich eingestellt haben, gewöhnlich in 3—4 Tagen), so blieben wir bei dieser Dose bis 7—9 Tage. Eine Kur war also in 10—12 Tagen beendet. Bei schwächlichen Kranken und Tuberkulösen waren wir recht vorsichtig und stiegen mit den Dosen nur langsam an. Größere Dosen als $^1/_2$ mg gaben wir überhaupt nicht, da wir schon bei dieser Gabe öfters Erbrechen, Kopfschmerz und Unwohlsein beobachtet haben.

Nehmen wir unsere Basedow-Fälle vorweg. Wir verfügen insgesamt über 14 mit Ergotamin behandelte Fälle. Die Erfolge der Therapie sind recht verschieden. Eine deutliche Besserung des Zustandes haben wir nur bei 5 Kranken beobachten können. Die anderen blieben unbeeinflußt oder zeigten nur unwesentliche Besserung. Bei den günstig beeinflußten Fällen zeigte sich die Besserung in dem Nachlassen der subjektiven Beschwerden, Zunahme des Körpergewichts und Sinken der Pulszahl. Es ist merkwürdig, daß in 2 der günstig verlaufenden Fällen eben die Tachykardie am besten beeinflußt wurde, eine Erfahrung, welche *Adlersberg* und *Porges* nur ganz vereinzelt machten. Sie geben an, daß unter allen Symptomen dieser Erkrankung die Pulsfrequenzerhöhung sich am schwersten durch die Ergotaminbehandlung beeinflussen ließ.

Wir geben hier diese 2 Fälle kurz wieder.

*Fall 5.* Frau J. V., Arbeitersfrau, 39 Jahre alt. Erkrankt vor einem halben Jahr mit starken Palpitationen, Schwächegefühl; der Hals wurde dicker. Sie hat mehr als 9 kg abgenommen. Status bei der Aufnahme: Mäßiger Exophthalmus, Struma, Tremor der Hände. Blasendes systolisches Geräusch über der Ansatzstelle der 3. linken Rippe; der 2. Pulmonalton etwas verstärkt. Grundumsatz mit 56% erhöht. Pulsfrequenz zwischen 120—140. Arsenbehandlung, dann Röntgenbestrahlung des Struma; keine Besserung. Nach 5tägiger Ergotaminbehandlung beginnt der Puls zu sinken, erreicht in 12 Tagen die Werte von 78—80. Nach Aussetzen der Ergotaminbehandlung steigt die Pulszahl in 3 Wochen wieder über 100. Nach 5 Wochen ist die Pulszahl 118—124. Neuere Ergotaminkur. Die Pulszahl sinkt wieder rasch, in einer Woche unter 90. Die Kranke wird in gutem Zustande nach Hause entlassen.

*Fall 9.* Frl. G. W., Lehrerin. 48 Jahre alt. Beginn der Krankheit vor 2 Monaten, mit Halsschmerzen und Anschwellen des Halses. Zugleich stellte sich sehr starke Palpitation ein. Status: Mäßiger Exophthalmus; beiderseitig am Halse bohnengroße Lymphdrüsen, Struma. Rechtsseitiger Spitzenkatarrh. Pulszahl zwischen 125—140. Nach einer Ergotaminkur sinken die Pulszahlen bis 80, der allgemeine Zustand bessert sich wesentlich. Der Grundumsatz, welcher um 48% erhöht war, zeigt nur eine mäßige Verminderung bis 32%. Nach 2 Monaten eine Verschlechterung des Zustandes. Nach Ergotamininjektionen lassen sich die Pulszahlen wieder gut herabdrücken. Das Körpergewicht nimmt um 3 kg zu.

Die Grundumsatzsteigerung der Basedowiker sinkt im Verlaufe der Ergotaminkur etwas herab. Eine auffallende Verminderung oder zwar eine Rückkehr zu den normalen Werten konnten wir aber nie feststellen. Die Besserung des klinischen Bildes bleibt meistens nur für eine kürzere Zeit bestehen, nach einigen Monaten ist ein Rezidiv wieder da. In der Therapie der Basedow-Krankheit können wir also den Ergotamininjektionen nur einen symptomatischen Wert beimessen, welcher aber oft sehr günstig ist. Als Vorbereitungskur für eine operative oder Röntgenbehandlung kann also die Ergotaminkur sehr Gutes leisten. —

Recht günstige Erfahrungen haben wir mit dieser Therapie bei leichten Tuberkuloseerkrankungen erzielt. Die starken Palpitationen und Tachykardien der Kranken wurden gut beeinflußt. Es schien uns sogar manchmal, als ob die Nachtschweiße der Kranken im Gefolge dieser Behandlung etwas nachließen. Da wir über eine größere Zahl der so behandelten Kranken nicht verfügen, möchten wir die Ergotamintherapie bei der Lungentuberkulose zur Nachprüfung empfehlen. Wir mahnen aber zur Vorsicht in der Dosierung, besonders bei schwächlichen Kranken. Die höchste Dosis von $^1/_2$ mgr dürfte nicht überschritten werden und dieselbe auch nur nach vorsichtiger Ausprobierung und langsamer Steigerung gereicht werden.

Gute Wirkung der Ergotaminwirkung sahen wir auch in jenen Fällen, wo auf Grund einer nicht fortgeschrittenen Arteriosklerose oder allgemeiner nervöser Übererregbarkeit starkes Herzklopfen oder lästiges epigastrisches Palpitationsgefühl bestanden. Diese Zustände zeigten eine ganz deutliche Besserung nach wiederholten Ergotaminkuren; sehr oft

hörte das Herzklopfen — besonders in den Fällen von nervöser Tachykardie — völlig auf.

Bei einer älteren Frau, die sehr oft quälende Anfälle von epigastrischer Pulsation bekam, konnten wir die Beschwerden durch 2 Ergotaminkuren völlig beseitigen, nachdem die Kranke sich monatelang ganz refraktär gegen jede Therapie verhielt.

In die letzte Gruppe reihen wir unsere mit Ergotamin behandelten Fälle von arteriellen Hypertension. Kranke mit Arteriosklerose, Nierenkrankheiten, klimakterischen Beschwerden usw. wurden in diese Gruppe aufgenommen und die Wirkung der Ergotaminkur auf den erhöhten Blutdruck durch sorgfältige Blutdruckmessungen studiert. Dabei haben wir Morgen-, Mittag- und Abendwerte des Blutdruckes festgestellt und registriert.

Wir können gleich sagen, daß die Ergotaminbehandlung der Hypertoniker fast immer erfolglos war. Die Kranken, bei welchen ein erhöhter Blutdruck auf Grund organischer Veränderungen bestand, zeigten sich völlig refraktär; so Nierenkranke, Kranke mit Arteriosklerose; Fälle von Nephrosklerose mit Hemiplegie, lacunäre Hemiplegien usw. Die Blutdruckkurve dieser Kranken zeigt bekanntlich ein gleichmäßiges und dauernd erhöhtes Niveau und läßt sich nur schwer beeinflussen. Durch das Ergotamin können wir in diesen Fällen den allgemeinen nervösen Zustand und die vasomotorischen Störungen etwas bessern. Neuerdings konnten wir einen Fall beobachten, wo infolge der Ergotamininjektionen der stark erhöhte Blutdruck (178 Hg.-mm) bis zu normalen, sogar subnormalen Werten sank (95 Hg-mm). Die Kranke war 55 Jahre alt und bot die Zeichen einer cerebralen Arteriosklerose dar.

Wenn wir unsere Ergebnisse zusammenfassend übersehen, so können wir folgendes sagen: bei Zuständen, welche in ihrem Krankheitsbilde Symptome der sympathischen Erregbarkeitsteigerung zeigen (Tachykardien, Palpitationen, vasomotorische Störungen usw.) kann die Ergotaminbehandlung eine wesentliche Besserung herbeiführen. Bei Basedow-Kranken läßt diese Behandlung oft im Stiche; in einigen Fällen kann man aber zweifellos gute Erfolge beobachten. Das Krankheitsbild der arteriellen Hypertension wird gar nicht oder nur vorübergehend beeinflußt. Sympathische Reizsymptome bei nervösen Menschen, sowie bei leichten tuberkulotischen Lungenprozessen zeigen eine gute Besserungstendenz im Gefolge einer ausreichenden Ergotaminkur. Die Ergotamintherapie kann also in vielen Fällen der oben aufgezählten Krankheiten recht Gutes leisten.

## Literatur.

*Rothlin*, Klin. Wochenschr. **30**, 1437. 1925. — *Adlersberg* und *Porges*, Ebenda **31**, 1489. 1925. — *Staehelin*, Schweiz. med. Wochenschr. **16**, 350. 1925. — *Merke*, Ebenda **22**, 488. 1925. — *Matthes*, Klin. Wochenschr. **10**. 1926.

# Die Öl-Wasser- und die Wasser-Öl-Emulsionen in ihrer Beziehung zur Medizin.

Von

**Dr. Hermann Bernhardt,**

Assistent der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité Berlin (Direktor: Geh.-Rat *His*)

und

**Dr. Clauss Burkart Strauch,**

Assistent der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité Berlin (Dir.: Geh.-Rat *Hildebrand*).

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 30. Juli 1926.*)

Abgesehen von rein theoretischen chemisch-physikalischen Arbeiten ist das Gebiet der Emulsionen durch die Industrie der Schmieröle (Erdöl- und Maschinenölreinigung) und der Nahrungsmittelfabrikation (Margarine und Butterfett) bearbeitet worden.

In der Medizin ist der Begriff der Emulsionen bisher sehr wenig hervorgetreten. Nur bei einigen Darreichungen von Fetten und Ölen, wie Lebertran, Paraffinöl („Mitilax", „Paraffinal"), der Verordnung von Balsamen und ähnlichen, sowie der Lehre von der Verdauung der Fette wird in der Medizin von Emulsionen gesprochen.

Wir glauben nun aber auf Grund unserer langen Untersuchungen, daß hier den Emulsionen, sowohl in theoretischer, wie auch praktischer Beziehung eine weitaus größere Bedeutung zukommt. Besonders hat sich uns gezeigt, daß viele Erscheinungen, die in der Medizin und der Lehre der Arzneimittel (Salbengrundlagen) bisher schwer erklärbar schienen, durch Einführung des Begriffs der Emulsion ihre zwanglose Deutung finden. Dabei soll nicht übersehen werden, daß über E. (E. sei hier oft zur Abkürzung für „Emulsion" und „Emulsionen" verwendet) schon eine große Anzahl von Arbeiten vorliegen, die in der überwiegenden Zahl allerdings rein technisch oder rein theoretische Fragen behandeln.

Eine eingehende Anführung dieser Literatur können wir hier unterlassen, da sie erst vor kurzem in der ausgezeichneten Monographie von *W. Clayton*[1]) zusammengestellt worden ist. *Clayton* hat die Fragen der E. unter Berücksichtigung der gesamten deutschen, amerikanischen

[1]) *W. Clayton*, Die Theorie der Emulsionen und der Emulgierung. Deutsche, vom Verf. erweiterte Ausgabe von L. F. Loeb. Berlin: Springer 1924.

und englischen Literatur hauptsächlich in Hinsicht auf theoretische Fragen ausgeführt. Die technischen Seiten treten, wie im Vorwort selbst angegeben ist, fast ganz zurück. Praktische und theoretische *medizinische* Gesichtspunkte sind fast gar nicht erwähnt.

Sonst existieren in der Literatur außer den zahlreichen Arbeiten über das Gebiet der Verdauungsphysiologie und den eingangs erwähnten Vorschriften der Pharmakologie nur wenige Untersuchungen über die medizinische Seite der E.-Probleme. An geeigneter Stelle der eigenen Versuche soll auf sie verwiesen werden.

### *1. Allgemeines über Emulsionen.*

Unter einer E. versteht man eine Vermengung von 2 nicht oder nahezu nicht mischbaren Flüssigkeiten derart, daß die eine in Form feinster Teilchen in der anderen verteilt ist. Die Flüssigkeit, die fein geteilt ist, wird als *disperse* Phase bezeichnet, während man die einhüllende Substanz *geschlossene* Phase nennt. In praxi handelt es sich meist um Emulsionen von einem Fett oder Öl und Wasser.

Es bestehen nun 2 Möglichkeiten: die längst bekannte und allen in der Einleitung angeführten E.-Arten zukommende Form ist die, bei der das Wasser die geschlossene Phase bildet und das Öl in feiner, meist tropfenförmiger Verteilung in ihm vorhanden ist. Die Milch und die käufliche Majonnaise sind typische Beispiele für diese E.-Form. Man nennt sie Öl-Wasser-E. (abgekürzt Öl-Wa.-E.)

Erst verhältnismäßig spät wies *W. A. Ostwald*[1]) darauf hin, daß auch daß Öl unter bestimmten Bedingungen die geschlossene Phase bilden könne (Wasser-Öl-E., abgekürzt Wa.-Öl-E.). Solche E. sind allerdings auch schon früher hergestellt, in ihrer Eigenart aber nicht erkannt worden.

Schüttelt man 2 reine Flüssigkeiten, z. B. Olivenöl mit Wasser, so entsteht eine emulsionsartige Mischung. Nach wenigen Minuten haben sich die feindlichen Elemente aber wieder fast völlig getrennt.

Es fand sich nun, daß sich durch Zusatz geringer Mengen bestimmter dritter Substanzen diese Entmischung verlangsamen und unter Umständen ganz hintenan halten läßt. Als bekanntestes und wohl ältestes Beispiel sei das Gummi arabicum, das dem Öl beigesetzt eine gute Öl-Wa.-E. liefert, angeführt.

Die systematische Untersuchung der physikalischen Chemie hat nun gezeigt, daß stets eine solche dritte Substanz vorhanden sein muß, wenn man konzentrierte, einigermaßen beständige E. erlangen will.

Man hat diese dritten Substanzen als *Emulgatoren* (hier oft abgekürzt in Et.) bezeichnet und übersieht heute eine sehr große Zahl

---

[1]) Kolloid-Zeitschrift **6**, 103. 1910.

solcher Stoffe. Interessant ist es, daß es von Art und Wahl dieser Stoffe, abhängt, was für eine E. im speziellen Falle entsteht.

Zur *Herstellung* der E. bedient man sich mit Vorteil eines Mörsers und eines Reibestempels. Um die angeführte Olivenöl-Wasser-Emulsion mit Hilfe des Gummi arabicums herzustellen, gibt es nun 3 Möglichkeiten in der Reihenfolge der Vermischung. Entweder verreibt man zuerst den Emulgator mit denjenigen Teil, in dem er am besten löslich ist (also hier das Gummi arabicum mit dem Wasser) und gibt zum Schluß erst das Öl hinzu (englische Methode).

Der andere Weg, den Et. zuerst mit der weniger verwandten Substanz zu verreiben (also das Gummi arabicum erst mit dem Öl anrühren), ist das Prinzip der sogenannten kontinentalen Methode. Im großen ganzen gibt diese Methode bessere Resultate, eine Tatsache, der auch die modernen Theorien der Emulsionsbildung Rechnung tragen.

Die 3. Möglichkeit, den Et. erst zuletzt zuzusetzen, bietet praktisch keinen Vorteil.

Um ein Beispiel durchzuführen: Man gieße in den Mörser 5,0 ccm Olivenöl und reibe 2,0 g Gummi arabicum pulv. hinein. Gibt man nun etwa 5,0 ccm Wasser allmählich hinzu, so erhält man nach einigen Minuten Reibens mit Sicherheit eine ziemlich beständige Öl-Wa.-E. Nimmt man in einem 2. Versuch dagegen wieder 5,0 ccm Olivenöl, dem man diesmal 1,0 g Mastix pulv. als Et. zureibt, so erzielt man bei Wasserzusatz nach kurzem Reiben eine einwandfreie, nicht sehr beständige Wa.-Öl-E.

Die an Quantität weit zurücktretende 3. Substanz (Et.) bestimmt also die Form der E.

Man denke nun nicht, daß die *Unterscheidung* der beiden Hauptformen der E. (Öl-Wa.-E. und Wa.-Öl-E.) so in die Augen springend ist, wie man sich das a priori wohl vorstellen mag. Man kann keineswegs auf genaue Testprüfungen verzichten, um im Zweifelsfalle die Feststellung der E.-Form einwandfrei zu entscheiden. In der Hauptsache liegen 3 Methoden vor.

a) *Die Indicatorenmethode.* Sie beruht darauf, daß man neben der E. eine gefärbte Öl- und eine gefärbte Wasserlösung bereithält, wobei darauf zu achten ist, daß der Farbstoff nur in seinem Medium löslich ist (z. B. Methylenblau in wässriger und Scharlachrot oder Sudan III in öliger Lösung). Gibt man z. B. 0,5 ccm der roten Sudan-Öl-Lösung einer E. bei, so verbreitet sich die Farbe nur dann bei geringstem Umrühren gleichmäßig in der Masse, wenn das Öl die geschlossene Phase darstellt. Liegt aber eine Öl-Wa.-E. vor, so sieht man auch bei starkem Umrühren noch lange das rote Öl in immer kleiner werdenden Tröpfchen in der E. verteilt und allmählich verschwinden. Genau dasselbe gilt für die Methylenblaulösung im ent-

gegengesetzten Fall: Bei der Öl-Wa.-E. schnelle und vollständige Verbreitung und Blaufärbung der ganzen E., bei der Wa.-Öl-E. tropfenförmige Verteilung des gefärbten Wassers.

Dieses Prinzip hat sich uns als einfachste und einwandfreie Methode erwiesen. Nachträglich fanden wir in der Literatur, daß schon *Robertson*[1]), *Palmer*[2]), *Newman*[3]) und *Hall*[4]) ähnliche Verfahren vorgeschlagen haben.

b) Die *Verdünnungs*-Methode beruht darauf, daß sich naturgemäß jede E. nur durch Zufügen der Substanz der geschlossenen Phase verdünnen läßt.

Dasselbe Prinzip verfolgt in einfachster Weise das Vorgehen von *Briggs*[5]), daß man einen Tropfen der E. in eine Schale mit Wasser bringt. Zerfällt der Tropfen sehr schnell in kleinste Teilchen, die sich an der Oberfläche ausbreiten, so muß nach dem oben erwähnten Verdünnungsprinzip Wasser die geschlossene Phase der E. darstellen. Ein Tropfen einer Wa.-Öl-E. dagegen bleibt kompakt auf dem Wasser schwimmen.

Diese letztere Methode bedarf wohl zweier Einschränkungen: 1. Bei Öl-Wa.-E., bei denen das Öl in kleiner Wassermenge emulgiert ist, hält der Tropfen öfter im Wasser so zähe zusammen, daß es nicht zur Ausbreitung an der Oberfläche kommt. 2. Verwendet man Et., die sehr gut wasserlöslich sind und sehr wasseroberflächenaktiv, wie besonders Seifen, so zerstäuben auch die ersten Tropfen einer Wa.-Öl-E. an der Wasseroberfläche solange, bis die Oberfläche mit dem Et. gesättigt ist, d. h. ein zartes, feines grauweißes Häutchen zeigt. Danach zugesetzte Tropfen bleiben erhalten.

c) Der Vollständigkeit halber sei die von *Clayton* angegebene *Prüfung der elektrischen Leitfähigkeit* einer E. zur Erkennung der geschlossenen Phase angeführt. Es entspricht den Kenntnissen von der elektrolytischen Leitfähigkeit und der Tatsache, daß Öl ein guter Isolator ist, daß bei Anwendung gleicher Spannungen Öl-Wa.-E. etwa die 100fache Stromstärke geben [*Bhatnagari*[6])].

d) Hinzufügen möchten wir die *mikroskopische Betrachtung* eines Präparates bei Färbung einer oder beider Phasen, die meist Aufschluß über die Natur der E. gibt. Ideale Kugelform zeigt die disperse Phase, nur bei wenig konsistenten E., sonst ist sie in unregelmäßig polyedrische Kammern eingeschlossen (s. Abb. 1 u. ff.). Die nähere Betrachtung der Struktur der E. ist nur bei Ölimmersion möglich.

Es läßt sich nicht verschweigen, daß sich auch bei Anwendung dieser Testprüfungen einige E. (wie z. B. Lecithin-Wa.-E. mit Cholestearin als Et. und einige Seifen-E.) nicht eindeutig einordnen ließen.

---

[1]) Kolloid-Zeitschr. **7**, 7. 1910. [2]) Missouri agr. expt. sta. Bull. **163**, 40. 1919.
[3]) Journ. phys. chem. **18**, 34. 1914. [4]) Journ. phys. chem. **21**, 616. 1917.
[5]) Journ. phys. chem. **18**. 34. 1914.
[6]) Journ. of the chem soc. London, **117**, 542. 1920.

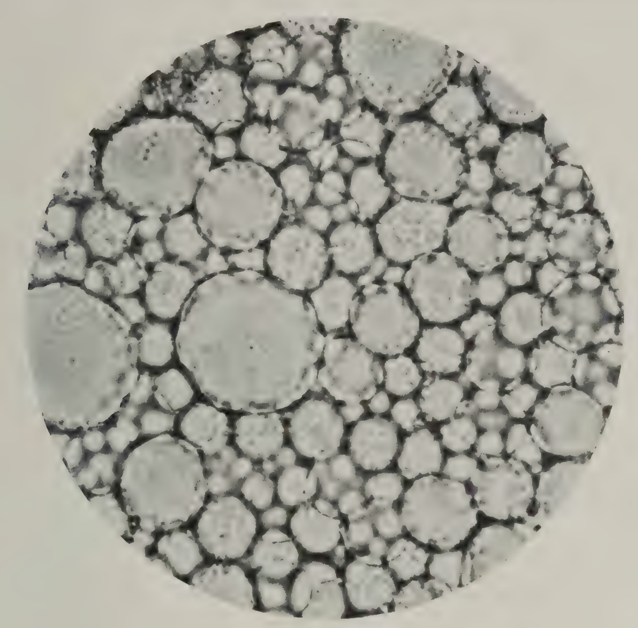


Abb. 1. Öl-Wasser-Emulsion (Majonnaise). Geschlossene Phase mit wäßrigem Eosin gefärbt. Vergrößerung 1 : 1000 (Ölimmersion).

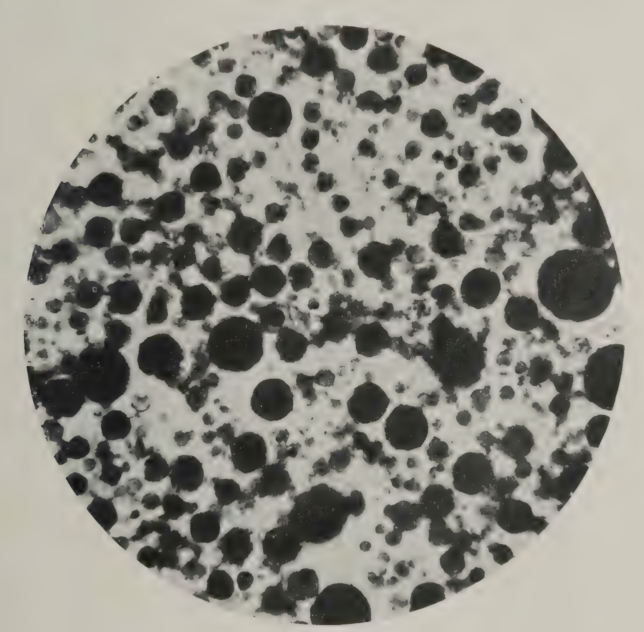


Abb. 2. Wasser-Öl-Emulsion. Disperse, wäßrige Phase gefärbt. (Wollfett mit 2 Teilen Öl verdünnt und Zusatz von 4 Teilen Methylenblaulös. 1 : 20.) Daß hier die gefärbten Wasserkügelchen von breiten Ölwänden umgeben sind gegenüber den engen Lagern der Tropfen bei Abb. 1, beruht auf den verschiedenen Mengenverhältnissen beider Phasen. Vergr. 1 : 500 (Ölimmersion).

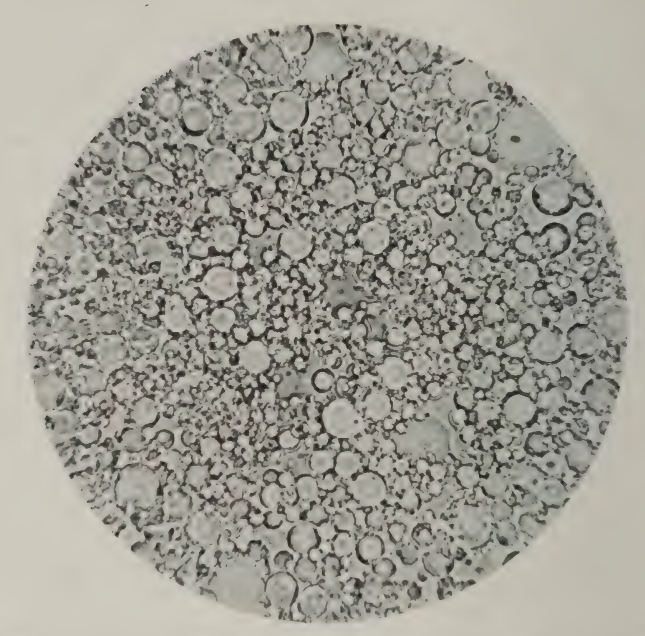


Abb. 3. Wasser-Öl-Emulsion. Geschlossene ölige Phase mit Sudan gefärbt. (Granugenol-Cholesterin-Lecithin-Emulsion mit 300% Wasser.) Man sieht sehr hübsch, wie die (etwas dunklere) ölige Phase bestrebt ist, die tropfige wäßrige zu umschließen. Vergrößerung 1:500 (Ölimmersion).



Abb. 4. Wasser-Öl-Emulsion (Wollfett plus 300% Wasser, beides ungefärbt). Im Prinzip die gleiche Emulsion wie Abb. 2, aber keine Verdünnung der kompakten Phase und keine Färbung der Wassertröpfchen. Weitgehende Verreibung. Vergrößerung 1:500 (Ölimmersion).

Diese Erscheinung kann z. T. durch Einführung des Begriffs der *Doppelemulsion* erklärt werden, deren Existenz bisher wenig betont ist. Einen Einblick in diese komplizierten Verhältnisse gewährt das Studium der umkehrbaren E. Als Beispiel seien E. von Olivenöl und Wasser mit Hilfe von Alkaliseifen angeführt.

Verrührt man 0,15 ccm einer in der Hitze zubereiteten klaren 1 proz. Kaliumstearatlösung mit 5,0 ccm Olivenöl, so entsteht bei langsamem Zureiben von 5,0 ccm Wasser eine 100 proz. einwandfreie, ziemlich un-

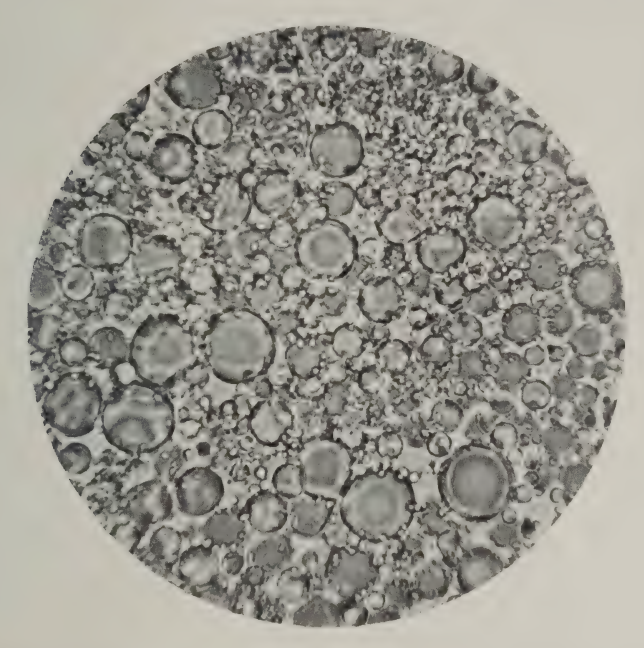


Abb. 5. Gleiche Emulsion wie Abb. 3 mit leichter Färbung der wäßrigen Phase. Man sieht Wassertröpfchen in allen Größenordnungen. Der Verteilungsgrad der dispersen Phase ist noch wenig weit getrieben. Vergrößerung 1 : 500 (Ölimmersion).

beständige Wa.-Öl-E. Man setzt nun nach und nach weitere Mengen der Kaliumstearatlösung zu in Mengen von je 0,3 ccm. Bei Zugabe der 2. oder 3. Portion beginnt die E. sich teilweise zu entmischen, wobei man gleichzeitig wahrnimmt, daß das freiwerdende Öl sich in Form gröberer Kügelchen seinerseits im Wasser emulgiert. Dabei kann man beobachten (die Beobachtung wird durch Färben der beiden Phasen, wie wir überhaupt fast immer statt Wasser Methylenblaulösung 1 : 100 000 benutzt haben, erleichtert), daß die groben Öltropfen noch reichlich feinste Wassertröpfchen in sich schließen. Dieser Zustand, bei dem einmal Wasserteile in Öl und andererseits wieder diese Ölteile im Wasser in gröberer Form emulgiert sind, entspricht dem oben erwähnten Be-

griff der Doppelemulsion. Fügt man erneut 0,5 ccm der Kaliumstearatlösung zu, so bildet sich nach weiterem Verrühren eine völlige Wa.-Öl-.E.

Interessanterweise gelingt es in diesem Versuch durch Zufügen von 1,5 g Gummi arab. pulv. und gutem Verrühren wiederum eine Wa.-Öl-E. zu erzeugen, die allerdings sehr unbeständig ist. Dabei muß man bedenken, daß Gummi arab. einer der besten Et. für Öl-Wa.-E. ist. Seine paradoxe Wirkung in diesem Falle ist wohl dadurch zu erklären, daß es der E. durch Absorption erhebliche Mengen Kaliumstearat entzieht und so Mengenverhältnisse schafft, wie sie vorher bestanden.

Ganz allgemein kann man sagen, daß Doppel-E. besonders immer beim Umschlag einer Emulsionsart in die andere entstehen können. Die gebräuchliche und viel bearbeitete Methode, einen solchen Umschlag zu bewirken, ist die des Zusatzes größerer Mengen eines gegensinnig wirkenden Et.

Bei gewissen Mengenverhältnissen von gegensinnigen Et. tritt in manchen Fällen als Vorstadium der Doppel-E. und der Entmischung ein Zustand auf, bei dem die E. ohne ihre Eigenschaft der Haltbarkeit einzubüssen eine besonders leichte und reichliche Wasseraufnahmefähigkeit zeigt. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist dies durch eine gewisse Angleichung der Oberflächenkräfte von Wasser und Öl zu erklären. Ein geringes Überwiegen des einen Et. gibt der E. meist aber noch den Charakter als vorwiegende Öl-Wa.-E. oder Wa.-Öl-E., wenn auch die Prüfung oft sehr schwierig ist. Wir möchten diese E. als *Mischemulsionen* bezeichnen.

Es läßt sich dann etwa folgendes Schema aufstellen. Die Breite und Qualität jedes Stadiums ist von der Wahl der Komponenten abhängig:

Wa.-Öl-E.
Misch-E. vom Charakter der Wa.-Öl.-E.
Doppel-E.
Misch-E. vom Charakter der Öl-Wa.-E.
Öl-Wa.-E.

Bei der Beurteilung der *Eigenschaften* der E. ist auf mehrere Faktoren besonderer Wert zu legen. Natürlich bestehen je nach dem Zweck, den man verfolgt, darin Unterschiede.

In 1. Linie interessiert die Frage der *Beständigkeit* der E. Um sie zu prüfen, beobachtet man jede E. längere Zeit (Tage, Wochen, Monate) unter den in Frage kommenden Bedingungen (Temperatur, Luftabschluß usw.). Im großen ganzen ist man hier auf die Empirie angewiesen. Es läßt sich nur sagen, daß bei gleichen Et. die E. um so beständiger sind, je konsistenter ihre Masse ist.

Darüber hinaus ist die *Konsistenz* der E. eine sehr wichtige Eigenschaft, die für ihre praktische Verwertbarkeit (Injizierbarkeit und dgl.) von größtem Interesse ist. Ganz allgemein ist bei gleichen Medien eine E. um so konsistenter, je feiner ihr Verteilungsgrad ist. Die Durchmesser der rohen Milchfettkügelchen betragen 0,02—0,01 mm. Durch Homogenisierung (d. h. maschinelle Zerkleinerung und Gleichmachung der dispersen Phase) erhält man bei der Milch Kügelchen, die nur noch $^1/_{100}$ (0,1 $\mu$) des ursprünglichen Durchmessers aufweisen. Die äußerliche Erfolg dieser Behandlung besteht in einer beträchtlichen Zunahme der Konsistenz und der Beständigkeit (homogenisierte Milch, rahmähnlich).

Das 3. Charakteristicum einer E. ist ihre *Aufnahmefähigkeit* in bezug auf die Substanz der dispersen Phase. Man drückt die aufgenommene Menge unter Vernachlässigung des Et. in Prozenten der geschlossenen Phase aus.

Nimmt man für die disperse Phase streng gleichmäßige Kügelchenform an, wie dies *W. A. Ostwald*[1]) getan hat, so ergibt sich rein mathematisch eine Aufnahmefähigkeit von fast genau 300%. Daß die Verhältnisse in der Praxis anders liegen, zeigt die Möglichkeit viel höher prozentiger E. (vgl. später Beispiele von 9900% E.).

*Bancroft*[2]) hat diese Diskrepanz durch den Nachweis erklärt, daß die Tropfen einer E. keineswegs von gleicher Größe und besonders bei konsistenten E. alles andere als sphärisch sind.

Gegenüber dem beherrschenden Einfluß des Et. spielt die *Wahl des Fettstoffes* eine untergeordnete Rolle, doch findet man naturgemäß in gewisser Beziehung Unterschiede. Wir führen einige Beispiele der hauptsächlich in Frage kommenden Gruppen an:

Pflanzenfette: Olivenöl, Sesamöl, Kokosöl.

Tierische Fette: Fischtran, reines Butterfett, Talg.

Lipoide: Lecithin, Protagon, Cephalin.

Wachse: Spermacethinöl, Walrat, Adeps lanae.

Grenzkohlenwasserstoffe: Paraffinöl, Granugenol, Schmieröle, Erdöle.

Aromatische Verbindungen: Benzol.

Die *Entmischung* auch einer sehr beständigen E. kann durch verschiedene Momente herbeigeführt werden. Neben rein mechanischen Momenten (Schütteln, Zentrifugieren, Pressen) spielen Temperatureinflüsse (Hitze, Kälte) eine große Rolle. Durch Zusetzen von Chemikalien, die dem System eine Komponente entziehen oder verändern (Alkohol, Äther, Salze und dgl.), kann man mit Leichtigkeit E. entmischen oder unbeständig machen. In der Industrie sind noch weitere Methoden (Durchleitung elektrischer Ströme und dgl.) im Gebrauch.

---

[1]) Kolloid-Zeitschr. **6**, 103. 1910; **7**, 64. 1910.

[2]) Journ. phys. chem. **16**, 179. 1912.

Über die *Theorie* der E. verweisen wir auf die eingehende Darstellung bei *Clayton*. Unsere Versuche scheinen die modernste Theorie, daß der Et. als schützendes feinstes Häutchen die disperse Phase umhüllt, zu bestätigen. Daneben spielen die Unterschiede der Oberflächenspannungen der 3 Komponenten eine sehr große Rolle.

### 2. *Emulgatoren.*

Die heute vorliegende Zahl von Et. gehört den verschiedensten Gebieten an. Reine Empirie hat sie gefunden. Ordnet man die Et. in Gruppen, so kann man durch Heranziehen verwandter Stoffe das Gebiet der Et. leicht erweitern. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der neuen Stoffe setzen uns unter Berücksichtigung der Gesetze über die E.-Bildung meist in die Lage, a priori über die Art der E. und oft auch über ihre Eigenschaften (Beständigkeit usw.) sicheres auszusagen.

Im Vordergrunde stehen hier die Verhältnisse der *Löslichkeit*; sie entscheiden im großen ganzen, was für eine Art von E. erzielt wird: die Phase, in der sich der Et. leichter löst, wird im allgemeinen die geschlossene werden.

Et., die die Benetzbarkeit des Öls (wie z. B. die Saponine) erhöhten, versprechen Öl-Wa.-E.

Die *Oberflächenspannungs*verhältnisse zwischen den 3 Komponenten spielen eine äußerst wichtige Rolle. In der Regel wird die Phase unverteilt bleiben, deren Oberflächenspannung durch den Et. am meisten herabgesetzt wird.

Ebenso lassen sich die Werte der *Grenzpotentiale* und anderer elektrischer Phänomene zur Beurteilung heranziehen.

Wenn auch auf diese Weise uns ein ziemlich weitgehender Einblick in die Verhältnisse gewährt ist, so läßt sich doch zur endgültigen Entscheidung der praktische Versuch nicht umgehen. Aber auch hier zeigen sich die Vorteile der klaren physikalisch-chemischen Verhältnisse. Es gelingt oft durch kleine Änderungen des Et. in bezug auf seine Verteilung durch Zusatz von Lösungsmitteln, mechanische Verreibung und dgl., oder durch Änderung der Oberflächenspannung usw., eingreifende Verbesserung der Wirkung zu erzielen und mit anfänglich wenig brauchbaren Et. doch noch zu einer guten und leistungsfähigen E. zu gelangen. Auch bei der Kombinierung zweier oder mehrerer Et. erleichtert die Gruppierung die Auswahl, da sich zeigt, daß im allgemeinen nur verwandte Substanzen sich wirksam unterstützen. Dies gilt sowohl für die Kombination synergistisch wie antagonistisch wirkender Stoffe, die beide, wie z. T. schon oben erwähnt, mit Erfolg verwandt werden können.

Für jeden Et. besteht — wie *Donnan* und *Potts*[1]) zum erstenmal betonten — ein optimales Mengenverhältnis. Diese Größe differiert

[1]) Kolloid-Zeitschr. 7, 208. 1910.

bei den verschiedenen Fetten, Ölen und Kohlenwasserstoffen. Auch die Menge des Et. drückt man am besten in Prozenten der Menge der geschlossenen Phase aus.

Das große Gebiet der Öl-Wa.-E. hat lange Zeit das Interesse absorbiert. Heute sind wir in der Lage, beständige gute aufnahmefähige Öl-Wa.-E. mit Hilfe vieler Et. herzustellen, und ihre Verwendung ist in großen Gebieten in der Technik gesichert.

Die große Zahl von Einzeluntersuchungen über Öl-Wa.-E. (s. *Clayton*) kann übergangen werden, besonders weil eine vergleichende Zusammenstellung bei der Verschiedenheit der Bedingungen (Wahl des Fettes, Temperatur, Herstellung, Wahl der Testprüfung, technischer Zweck usw.) unmöglich ist. Wert hat dagegen eine Anordnung der Et. nach chemischen Gruppen.

### *Öl-Wasser-Emulgatoren*[1]).

1. *Anorganische Elektrolyte:*

Salze der einwertigen Kationen: Li, Na, K usw.; Salze 2- und 3wertiger Anionen [*Clowes*[2])].

Die anorganischen Salze geben im allgemeinen wenig aufnahmefähige und unbeständige E.

2. *Seifen:* Alkalisalze der höheren Fettsäuren (Ammoniumoleat, Kaliumstearat, Natriumpalmitat usw.). Wegen seines großen Gehalts an Seifen ist Türkischrotöl hierher zu rechnen. Die früher gesondert betrachtete Wirkung der Alkalien ($Na_2CO_3$ usw.) ist als reine Seifenwirkung erkannt worden (*Donnan*[3])].

Die Alkaliseifen in nicht zu kleiner Menge sind ausgezeichnete Öl-Wa.-Et. Kaliseifen emulgieren Paraffinöl besser wie Na-Seifen. Mit 1 ccm einer 1 proz. Kaliseifenlösung gelang es *Pickering*[4]), 99 ccm Paraffinöl zu emulgieren. Die E. wurde steif wie Flammeri. Ebenso erhielt *Newmann*[5]) nach Emulgierung von 99 ccm Benzol in 1 ccm 5 proz. Na-Oleatlösung eine mehr als 6 Wochen beständige steife E. Es sei noch bemerkt, daß natürlich auch die Aufnahmefähigkeit einer E. im Verhältnis zur Konsistenz der Masse steht.

3. Feinverteilte *feste Körper:*

Zinkstaub, Eisenpulver, Pb 0, Ton, Kieselgur, Hefe usw.

---

[1]) Die erheblichen Schwierigkeiten, die in Frage kommenden Stoffe zu erhalten, wurden uns durch die liebenswürdige Unterstützung des Leiters der Charité-Apotheke Herrn Oberapotheker Dr. *Steinbrück* wesentlich vermindert.

[2]) Journ. phys. chem. **20**, 407. 1916.

[3]) Zeitschr. f. physikal. Chem. **31**, 42. 1899.

[4]) Journ. of the chem. soc. (London) **91**, 2001. 1907.

[5]) Journ. phys. chem. **18**, 45. 1914.

Feste, feinverteilte Stoffe geben Öl-Wa.-E., wenn sie leichter vom Wasser als vom Öl benetzt werden. Im allgemeinen geben solche Et. schlechte, wahrscheinlich z. T. sogar keine echten E. *Bechhold*[1]) fand allerdings, daß einige ebenso wirksam wie Eialbumin sein können.

4. Stoffe, die in *colloidaler* Lösung wirken:

Gummi arabicum, Eialbumin, Gelatine, Tragant, Agar, irisches Moos, Leim, Hämoglobin, Lacmoid, Pepsin, Stärke usw.

Diese Gruppe enthält gute und in der Pharmakologie viel verwandte Et.

5. *Lipoide:*

Lecithin.

Lecithin gibt schon in geringer Menge (1%) beständige und aufnahmefähige E.

6. *Galle*, Gallensäuren, taurocholsaures Na.

Sie geben verhältnismäßig schlechte, unbeständige E.

7. *Saponine* [mit 0,2 g Saponin läßt sich 90,0 ccm Mandelöl in 4,0 ccm Wasser emulgieren[2])].

8. In der Literatur sind noch Pepton, Dextrin, Rohrzucker u. a. Stoffe als Et. benutzt worden. Sie erwiesen sich bei Nachprüfung als schlechte Et. Ihre Eingruppierung ist somit zwecklos, zumal es sich zeigt, daß noch eine große Zahl anderer Stoffe eine geringe, aber unzulängliche emulgatorische Wirkung haben.

## *Wasser-Öl-Emulgatoren.*

Das Gebiet der Wa.-Öl-E. ist, wie vorher betont, erst seit relativ kurzem bekannt. Zwar liegt schon eine große Zahl von Et. vor, beständige Wa.-Öl-E. sind aber wissentlich in der Lehre der E. wohl kaum hergestellt worden. In der Praxis arbeitet man allerdings auf verschiedenen Gebieten schon seit langem mit guten Wa.-Öl-E., deren Charakter als E. aber bisher nirgends gewürdigt worden ist. Die Wa.-Öl-E. bieten von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß Wasserteilchen durch Ölhäutchen von der Umgebung abgeschlossen sind, für die Medizin gewisse grundlegende Vorteile vor der Öl-Wa.-E.

Zusammenstellung der Et.:

1. *Anorganische Elektrolyte:*

Salze der 2- und 3wertigen Kationen: Ca, Sr, Ba, Fe, Mg, Al (*Clowes* l. c.).

2. *Seifen*:

Hierher gehören die Salze der 2- und 3wertigen Kationen mit Fettsäuren (z. B. Magnesiumoleat), ferner die Alkaliseifen in ganz geringer Konzentration.

3. Fein verteilte *feste Körper:*

Ruß, Zinkhydroxyd, Quecksilberjodid.

---

[1]) Kolloid-Zeitschr. **28**, 6. 1921.

[2]) *Marshall*, Pharm. journ. **28**, 257. 1909.

Analog des oben bei der gleichen Gruppe Erwähnten sei gesagt, daß feste Teilchen, die eher vom Öl als vom Wasser benutzt werden, dazu neigen, Wa.-Öl-E. zu erzeugen. *Schlaepfer*[1]) erzeugte mit 1,0 Ruß eine beständige gut 200 proz. E. von Wasser in Kerosin (Leuchtpetroleum).

4. *Harze* (einschließlich Kautschukderivate):

Kolophonium, Mastix, Albertol (ein Kunstharz der Firma *Lüscher & Bömper*), Paragummi, Guttapercha usw.

Beim Leinöl und dem chinesischen Holzöl (D.R.P. 124 874) sind die harzigen Bestandteile als Et. zu rechnen.

Diese Gruppe enthält ausgezeichnete Wa.-Öl-Et., die sich gut kombinieren lassen. Die E. stehen hinter den besten nicht zurück. Ein Zusatz anderer Stoffe (Methylenblau oder Chininlösung ist oft in bestimmter minimaler Konzentration notwendig, während Wachse und Stearine meist stören. Die Emulsionen haben den Vorteil großer Dünnflüssigkeit.

5. *Lipoide:*

Nach den Angaben von *Clayton* sind Cephalin und Gliadin Wa.-Öl-Et. Da diese Substanzen nicht erhältlich waren, fehlen uns eigene Erfahrungen darüber.

Wegen ihrer biologischen Stellung (s. a. *C. Oppenheim*, Grundriß der Physiologie, Leipzig, *G. Thieme*) kann die Gruppe der *Sterine* hierher gerechnet werden:

Cholesterin, Metacholesterin, Phytosterin, Koprosterin.

Rein chemisch stehen den Sterinen wieder nahe die Alkohole der hohen Fettsäuren (z. B. Carnaubylalkohol).

6. Stoffe, die aus *Grenzkohlenwasserstoffen* beim *Kochen* oder durch *Oxydation* (vgl. D.P.Sch. 193 599 und 197 662) entstehen, deren chemischer Charakter z. Z. noch nicht geklärt ist. Daß durch die Prozeduren das gesamte Öl die Fähigkeit der „Hydrophilie" gewonnen hätte, unter Ausschluß von E.-vorgängen, ist abzulehnen.

7. *Lösungsmittel:*

Als weitere Gruppe sei eine Reihe von Lösungsmitteln angefügt. Hier ist die Einschränkung zu machen, daß sie allein nur in seltenen Fällen brauchbare Et. sind (z. B. Lecithin-Chloroform-Wa.-E.). Meist dienen sie nur zur Erhöhung der Wirkung anderer Et., indem sie deren Verteilung verbessern.

Äther, Chloroform, Benzin, Toluol, Xylol, Aceton, Pinen, Dipenten, Terpentin usw. gehören hierher.

8. In der Literatur sind noch Campher, Campheröl, Spermacetinöl, Schießbaumwolle, Schwefel, Glycerin und besonders Casein als Et. erwähnt. Es gilt auch für sie das oben über Öl-Wa.-Et. Gruppe 8 Gesagte.

---

[1]) Journ. of the chem. soc. (London) **113**, 522. 1918.

Die gleichzeitige Anwendung *mehrerer gleichsinniger* Et. führt keineswegs mit Regelmäßigkeit zu einer Verstärkung oder Verbesserung der Wirkung. Oft sind die E. sogar schlechter als mit den Komponenten allein. Die relative Dosierung ist hier von größtem Einfluß. Stoffe aus gleicher Gruppe kann man aber meist mit Nutzen kombinieren.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer *antagonistisch* wirkender Et. Im allgemeinen gilt das Gesetz, daß der stärkere und vorherrschende Et. die E.-Form bestimmt. Die viel bearbeitete Umkehr von E. beruht auf diesem System. In jedem Fall tritt hierbei eine gegenseitige Schwächung in der Wirkung auf, die bei bestimmten Gleichgewichtsverhältnissen zum Entmischen der E. führt. Über das dabei unter Umständen auftretende Stadium der Doppel-E. und der Misch-E. ist oben schon eingehend gesprochen worden.

Ein Beispiel für erfolgreiche Kombination antagonistischer Et. bildet die Granugenol-Cholesterin-Lecithin-E. Die einfache Cholesterin-Granugenol-E. ist nur beständig, wenn man das Cholesterin vorher in Wasser oder Benzin aufschwemmt.

Rührt man aber 0,3 Cholest. pur. in 5,0 ccm Granugenol (Knoll) an und gibt dann 0,1 g Lecithin puriss. unter weiterem starken Rühren hinzu, so erhält man durch Zurühren von 15 ccm Wasser eine 300 proz. Wa.-Öl-E., die auch im Brutschrank mehrere Monate haltbar ist. Bei tierischen und pflanzlichen Fetten führt der Zusatz von Lecithin schon in kleinster Dosis zum Entmischen und zum Umschlag der Wa.-Öl-E.

### *3. Bedeutung der Emulsionsform für die Medizin.*

Schon eingangs wurde die Bedeutung der Öl-Wa.-E.-Form für die Medizin kurz gewürdigt; hier sei noch einiges hinzugefügt:

1. In der *Verdauungsphysiologie* spielt die E.-Form seit *Eberle*[1]) eine allgemein anerkannte Rolle für die Vergrößerung der Fermentangriffsfläche. Als Et. kommen hierbei die Gallensäuren, resp. die gallensauren Salze, vor allem aber die sich bald bildenden Alkaliseifen in Frage (Pankreassaft). Die geringe Menge Cholesterin wird reichlich durch die eben erwähnten Et. und das vorhandene Lecithin ausgeschaltet. Es wäre therapeutisch daran zu denken, bei Ausfall von Verdauungssekreten durch Zuführung bewährter Öl-Wa.-Et. wenigstens einige Funktionen des Gallen- und Pankreassekrets zu ersetzen, wenngleich wir die übrigen Eigenschaften dieser Sekrete (Lipase, Fermentaktivierung, Hydrotropie usw.) nicht geringschätzen wollen.

Seit langem sind von verschiedenster Seite immer wieder Bestrebungen in Gang gekommen, dem Körper bei Behinderung der oralen Darreichung rectal oder subcutan größere Fettmengen zum Zweck der Ernährung beizubringen.

[1]) Physiologie der Verdauung. Würzburg 1834.

Für die *rectale* Darreichung ist bekannt [*W. v. Leube*[1])], daß die Emulgierung des Fetts allein nicht genügt, um die Resorption durch die Rectalschleimhaut wesentlich zu erhöhen. Erst bei Zusatz von Pankreasferment (P.-Substanz) kommt es zu deutlich gesteigerter rectaler Fettaufnahme (sog. *Leube*sche Pankreasklystiere).

Bei der *subcutanen*, bzw. intraperitonealen Darreichung des Fetts sind noch viele Fragen strittig. Man könnte nach Analogie des Chylustransportes sich sehr wohl vorstellen, daß die Emulsionierung allein genüge, um den Abtransport durch die Lymphwege zu garantieren, wobei die Frage des Übertritts der Fetttröpfchen aus den Gewebsspalten in die Lymphbahnen immerhin noch diskutiert werden müßte.

Während man seit *Winternitz*[2]) weiß, daß eine subcutane Zufuhr von kompakten, nicht verteilten Ölen oder Fettmassen wegen mangelnder Resorption für die Ernährung zwecklos ist, scheinen neuere Versuche mit emulgiertem Öl erfolgreicher zu sein [*L. H. Mills*[3])].

Wohl der beste Kenner dieses Gebiets, *O. v. Fürth*[4]), schließt sich dieser Ansicht an. Hierbei liegt die Schwierigkeit darin, im Körper beständige Öl-Wa.-E. zu erreichen, da durch die Entziehung des Wassers ein Teil der Öltröpfchen zusammenfließen kann und dann wieder eine kompakte Ölmasse vorliegt. Bei der Wichtigkeit der Frage haben wir erneute Versuche über subcutane Fettresorption mit besonderer Berücksichtigung der E. angestellt, auf die wir verweisen (Arbeit im Erscheinen).

2. In der *Pharmakologie* ist der Begriff „misce fiat emulsio" allgemein bekannt. Es handelt sich dabei stets um Öl-Wa.-E. meist mit Hilfe von Gummi arabicum oder Eigelb (Lecithin) zur Erleichterung der Darreichung von Ölen usw. Bei Hinzuziehung anderer Et. läßt sich vielleicht dies pharmakologische Gebiet noch bereichern.

Wir machen darauf aufmerksam, daß die Verwendung von Wa.-Öl-E. zur Darreichung von Arzneimitteln in der Pharmakologie bisher noch nie in Betracht gezogen ist. Wir haben dabei in der Wa.-Ö.-E. die Möglichkeit, geeignete wasserlösliche, unangenehm schmeckende Mittel durch die Einbettung in Fetthäutchen dem Geschmack zu entziehen. Außer dem gelingt es durch Wahl besonderer, schwerer angreifbarer Fettstoffe (Stearine, Wachse, Kohlenwasserstoffe) die E. im Darmtraktus für längere Zeit zu erhalten und damit das eingeschlossene Medikament vor der zerstörenden Einwirkung der Magen- und Darmsäfte zu schützen, so daß es in wirksamer Form in den unteren Darmabschnitten zur

---

[1]) Dtsch. Klinik **1**, 67. 1903. [2]a) Therapie der Gegenw. 1906, Juniheft. [2]b) Zeitschr. f. klin. Med. **50**. [2]c) Therapie d. Gegenw. 1920, Oktoberheft.

[3]) Arch. of internal med. **7**, 694. 1911.

[4]) *O. v. Fürth*, Probleme der Physiologie und pathologischen Chemie. Leipzig: Vogel 1913.

Resorption kommen kann. Auch hierüber soll an anderer Stelle ausführlicheres mitgeteilt werden.

Mit den bisher erwähnten Beispielen von Öl-Wa.-E. schließt das Gebiet bewußter Verwendung des systematischen E.-Begriffs in der Medizin und Pharmakologie.

3. In der Lehre von den *Salbengrundlagen* liegt in der Praxis unbewußterweise ein ausgedehnter Gebrauch von E. vor. Wir glauben, daß durch Einführung des Begriffs der Öl-Wa.-E. und Wa.-Öl-E., dessen Erwähnung wir in sämtlichen Arbeiten über das Gebiet der Salbengrundlagen vermissen, fast alle als ,,unerklärbar" und ,,wunderbar" angenommenen Phänomene ihre zwangslose Deutung finden.

Neben den wichtigen Eigenschaften der Salbengrundlagen: Reizlosigkeit, Geschmeidigkeit, Haltbarkeit, die fast rein durch die Eigenschaften des jeweils gewählten Fetts gegeben sind, spielt die Aufnahme- und Abgabefähigkeit für Wasser und wäßrige Arzneimittel die wichtigste Rolle. Hier liegen die Verhältnisse komplizierter als bei der rein mechanischen Beimengung von festen oder fettlöslichen Substanzen.

*P. Unna jun.*[1]) bespricht in einer eingehenden und interessanten Arbeit den heutigen Stand der Lehre von den Salbengrundlagen. An Hand von eindrucksvollen Versuchen zeigt *Unna*, daß die verschiedenen Salbengrundlagen eine ganz differente Abgabe aufgenommener Stoffe an Wasser haben. Für dies verschiedene Verhalten der einzelnen Grundlagen fehlt ihm jede Erklärungsmöglichkeit. Der Begriff der E., der diese Phänomene überhaupt nur erklären kann, kommt in der erwähnten Arbeit als irgendwie zu beachtender Faktor überhaupt nicht vor. Auch bei der Wasseraufnahmefähigkeit übersieht die heutige Lehre von den Salbengrundlagen noch vollkommen den Begriff der Wa.-Öl-E. und des Emulgators. Die direkte Wasseraufnahmefähigkeit von Fetten ist weitgehend begrenzt. Sie steigt im allgemeinen mit der Konsistenz der Fette an, bleibt aber auch im Höchstfalle z. B. bei gehärteten Ölen relativ sehr gering: [nach *Holde*[2]); Waltran 23,1%, Leinöl 5,8%, Cocosfett 3,6%, Talg 10,8%]. Ob chemisch reine Fette überhaupt eine nennenswerte Wasseraufnahme besitzen, ist erst noch zu klären; denn es ist zu bedenken, daß alle Fette und Öle geringe Beimengungen von Substanzen besitzen, die als Et. anzusprechen sind. So enthalten z. B. fast alle pflanzlichen und tierischen Fette nachweisbare Mengen von Sterinen. Andere haben Harze, andere Lecithine und dgl. unter ihren Bestandteilen.

Diese Et. können bestimmend auf die Form des Fettes sein. Butter und Schweineschmalz z. B. kann man als Öl-Wa.-E. bezeichnen (Et.: Eiweißstoffe, Lecithin usw.), während dagegen Adeps lanae (Et.:

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 5, S. 197.

[2]) Kohlenwasserstofföle und Fette, 6. Aufl. Springer 1924, S. 632.

Cholesterine) mit Wasser verrührt bestrebt ist, dieses zu umhüllen (Wa.-Öl-E.). Es ist nun verständlich, daß nicht nur die Art der Aufnahme, sondern auch die verschiedene Größe der Abgabe davon abhängt, ob das Wasser verteilt vom Fett lückenlos eingehüllt ist oder selbst das verteilte Fett einschließt. Diese Vorstellung gibt den Schlüssel zur Erklärung der *Unna*schen Versuche.

Wenn man z. B. Kochsalzlösung einmal mit Lanolin, dann mit Adeps suillus und 3. mit Öl-Lecithin anrührt, so erhält man 3 E. Überschichtet man sie mit Wasser, so zeigt sich, daß die 1. fast gar kein Kochsalz austreten läßt, während die 2. langsam im Laufe der Zeit Kochsalz abgibt; bei der 3. E. dagegen kommt es bei einiger Dünnflüssigkeit sofort zu einem weitgehenden Austritt und Ausgleich des Salzes.

Daß es sich bei der Adeps-lanae-E. wirklich nur um eine „Bindung" durch die E.-Form handelt, zeigt neben der Art der Herstellung und neben dem mikroskopischen Präparat folgender einfacher Versuch: Löst man 1,0 Adeps lanae anhydricus in 3 ccm Olivenöl und rührt nun 8,0 ccm Kochsalzlösung hinzu, so entsteht die oben erwähnte, das Kochsalz festhaltende Masse. Setzt man in einem 2. Falle nun der Adepslanae-Öl-Mischung 0,5 g Lecithin zu, so erhält man ein dünnflüssiges Gemisch, das das Kochsalz leicht abgibt und bei näherer Betrachtung sich eindeutig als Öl-Wa.-E. erkennen läßt.

Diese Versuche sind zugleich geeignet, den von *Lifschütz*[1]) eingeführten und propagierten Begriff der „Hydrophilie" oder „Adsorption" und „Wasserbindung" des Lanolins, resp. Eucerins umzuwerten.

Versteht man unter Hydrophilie, wie die anorganische Chemie lehrt (vgl. die Hydrophilie des Calciumchlorids), das Bestreben eines Körpers, Wasser anzuziehen und in einer mehr oder weniger festen Bindung zu halten, so daß erst erheblichere Prozeduren nötig sind, um es zu gewinnen, so kann man diesen Begriff für die Wasseraufnahme des Lanolins und anderer Fette ablehnen.

Wir haben unter diesem Gesichtspunkt sämtliche von *Lifschütz*[1]) angeführten Stoffe, Metacholesterin, Eucerit[2]), Cholesterin und sonstige Cholesterinderivate einer Prüfung auf Hydrophilie unterzogen mit stets negativem Ergebnis. Die sog. Wasserbindung trat immer erst dann ein, wenn die Bedingungen zur E.-Bildung gegeben waren.

Daß es sich hier um allgemeine E.-Fragen handelt, bei denen das Metacholesterin in keiner Weise eine Sonderstellung einnimmt, beweisen

---

[1]) *Darmstädter* u. *Lifschütz*, Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 1895, 1896 und 1898; *Lifschütz*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, **53**, **58**, **63**, **106**, **110**, **114**; *Lifschütz*, Dtsch. Patent-Schr. Nr. 197 622, 205 428, 324 012, 329 605, 318 900, 318 901. (Die letzten vier Patente sind erloschen!)

[2]) Wir verdanken das Eucerit der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. *Holde*, Technische Hochschule Charlottenburg.

Versuche, in denen es beim Cholesterin durch geringfügige Zustandsänderungen nach Zusatz einiger Tropfen bestimmter Lösungsmittel (Benzin, Xylol usw.) gelingt, ähnliche E. zu erzielen wie mit Metacholesterin oder, mit *Lifschütz* ausgedrückt, die gleiche Hydrophilie zu erhalten. Überhaupt liegt wahrscheinlich die bessere E.-Kraft des Metacholesterins gegenüber dem Cholesterin hauptsächlich in Löslichkeitsverhältnissen. Daß es gelingt, auch durch Anwendung ganz anderer chemischer Stoffe E. zu erreichen, die denen des Metacholesterins mindestens gleichwertig sind, soll an anderer Stelle später noch eingehender dargestellt werden[1]).

Die vielen Herstellungsmöglichkeiten für neue Salbengrundlagen und die Variationsmöglichkeit in der Dosierung der Abgabe der Medikamente zeigen deutlich, daß die Einführung des E.-Begriffes mehr als ein Spiel mit Worten ist. Für die Theorie der Salbengrundlagen bedeutet diese neue Auffassung den Ausgangspunkt einer exakten Forschung. Wir stehen nicht an, zuzugeben, daß in manchen Arbeiten unter dem Wort Adsorption, Wasserbindung oder Hydrophilie sicher nicht ein chemischer Prozeß verstanden ist, daß es vielmehr nur Verlegenheitsausdrücke für den ungeklärten Vorgang der Wasseraufnahme waren.

*Zusammengefaßt* kann man das Problem der Salbengrundlagen auf 4 Hauptfaktoren zurückführen:

1. Eigenschaften des gewählten Fettes oder Öles.
2. Eigenschaften und besonders Löslichkeitsverhältnisse des Et.
3. Die Form der durch ihn bewirkten E.
4. Das Verhalten der E. gegenüber den zuzusetzenden differenten Medikamenten und die Eigenschaften (besonders Beständigkeit) der fertigen E.

Eine ideale Lösung gibt es bei den zu verschiedenen Anforderungsbedingungen nicht.

Zur Übersicht seien kurz die bekanntesten Salbengrundlagen zusammengestellt.

1. Salbengrundlagen, bei denen die Et.-Komponente des *Wollfetts* wirksam ist.

a) Adeps lanae anhydricus, reines Wollfett. Kompliziertes Fett- und Wachsgemisch. Et. liegt höher konzentriert im daraus dargestellten Eucerit vor. Wahrscheinlich spielt die Hauptrolle das von *Lifschütz* daraus isolierte Metacholesterin. E.-Form: Wa.-Öl-E.

b) Eucerit 5%, Paraffin. liquid. 95% = Eucerin. anhydr. (Beiersdorf).

c) Vasenol (80% gelbes Vaselin plus 20% Lanolin, Fabrikant Köpp, cit. nach Rabow).

---

[1]) Für eine Reihe von Stoffen ist D. R. P. a.

d) Lovan (Queisser) „Eine aus dem Wollfett stammende Salbengrundlage".

e) Lanogen (Norddeutsche Wollkämmerei Delmenhorst).

f) Mitin (aus Wollfett hergestellt).

g) Zahlreiche andere Kompositionen, wie Unguentum neutrale (Adeps lanae 15,0, Ceresin 27,5, Vaselinöl 27,5, Wasser 30).

2. Salbengrundlagen, bei denen *Seifen* als Et. anzunehmen sind. Die Wasserlöslichkeit der Seifen bedingt die Zerstörung der hergestellten E. in Wasser.

a) Vasogen (Pearson). Nach Angabe des Fabrikanten „oxygenierte, mit Sauerstoffträgern angereicherte Vaseline". Da nach *Rabow* die Oxydation in Gegenwart von Alkali und Ölsäure vor sich geht, kann ölsaures Alkali (Ammonium?!) als Et. angenommen werden, wobei außerdem die durch das Erhitzen entstandenen emulgatorisch wirkenden Stoffe (s. o.) in Rechnung zu stellen sind.

b) Vasol und Vasolimenta (Hell & Co.) sind Mischungen von ca. 1 Teil Ammoniumoleat und 2 Teilen gelben Vaselinöl.

c) Mollin (Giesich, Leipzig-Plagwitz) = Fett plus Kaliseifen.

d) Vgl. ferner Deutsche Patentschrift 282790, 215140, 243661.

Bei verschiedenen Salbengrundlagen, die aus der pharmakologischen Literatur zugänglich sind, sind die Angaben der Fabriken zu allgemein gehalten, als daß man auf die Natur des Et. schließen könnte (Naphthalan, Laneps u. a.).

So vielseitig die vorhandenen Salbengrundlagen auch sind, festzustellen ist, daß reine Empirie hier vorliegt. Eine zielmäßige, systematische Synthese war ja bisher unmöglich, da die grundsätzliche Klärung des Wesens der Wasseraufnahme der Salbengrundlagen fehlte. Die Erkenntnis der zentralen Stellung der E.-Vorgänge gibt dem ganzen Gebiete eine neue, ausbaufähige Grundlage.

Welche Vorteile es bietet, wenn man ein gewähltes Fett durch Zusatz eines bekannten, chemisch reinen, in seinen Wirkungen scharf umgrenzten Et. zur gewollten, in seiner Form als Wa.-Öl-E. erkannten Wasseraufnahme bringt statt von empirisch gefundenen, in ihrem Wesen, ihrer Wirkung und ihren Eigenschaften unbekannten Gemischen abhängig zu sein, braucht nicht betont zu werden. Bei diesen Verhältnissen ergibt sich die Möglichkeit, eine große Anzahl von neuen Salbengrundlagen zu schaffen, die dem verschiedensten Anforderungen gerecht werden können. Wir haben dieses Gebiet eingehend bearbeitet und besonders in den Harzen und Kautschukderivaten sehr geeignete und billige Et. für die Herstellung von reizlosen Salbengrundlagen gefunden, die sich durch große Wasseraufnahme neben Beständigkeit, Geschmeidigkeit und den übrigen erforderlichen Eigenschaften auszeichnen.

3. Der Vorteil, daß nunmehr mit bekannten, ganz reinen Stoffen gearbeitet werden konnte, ergab eine wesentliche Erweiterung in der Indikation der Salbengrundlagen für das bisher wenig beachtete und bisher nie ernstlich bearbeitete Gebiet der *innergeweblichen Depotsetzung* wasserlöslicher Medikamente [Insulin, Adrenalin, Reizstoffe[1]) usw.].

Diese Anwendung bedeutet prinzipiell etwas ganz anderes wie der bekannte und viel angewendete Gebrauch von Ölen und Ölgemischen als Vehikel meist reizender oder schwerlöslicher Medikamente (Campher, Wismut, Quecksilber und dgl.), die meist bald nach der Injektion das Transportmittel verlassen.

Das Ziel unserer Depotsetzung ist vielmehr eine möglichst lang dauernde, gleichmäßige Abgabe an den Körper, um wiederholte Injektionen kleinerer Mengen zu umgehen, und den physiologischen Verhältnissen näher zu kommen.

Daß auch das Campher-„Depot" kein Depot dieser Art darstellt, ergibt sich aus der Verfolgung der Campherglucuronsäureausscheidung im Urin. Nach 5,0 ccm Ol. camph. forte zeigte sich ein Höhepunkt der Ausscheidung nach 8—16 Stunden, während nach 24 Stunden nur noch minimale Mengen im Urin zu finden waren.

Bei den notwendigen eingehenden Prüfungen der subcutanen Darreichung von Wa.-Öl-E., die wir größtenteils an Mäusen, aber auch an Hunden und Kaninchen durchführten, ergaben sich Schwierigkeiten, die besonders in der großen Entmischungskraft des vitalen Organismus bestanden. Sie waren überhaupt für uns erst der Anlaß, das E.-Problem eingehend zu studieren. Im übrigen sei auf die gleichzeitig erscheinende Arbeit: „Über die Möglichkeiten, parenteral Depots wasserlöslicher Arzneimittel zu setzen" verwiesen.

4. Bedeutung des E.-Begriffs für die *Biokolloide.*

Die Erkenntnis, daß im Zelleben Fette in feinster Verteilung und andererseits emulgatorisch wirksame Körper nebeneinander vorkommen, legt den Gedanken nahe, daß auch hier E.-Prozesse eine wesentliche Rolle spielen. Diese Erwägung ist wohl zuerst von *Clowes*[2]) betont worden, der die Seifen als Et. in den Vordergrund stellte. In dieser „über das Protoplasmagleichgewicht" betitelten Arbeit weist er auf den Antagonismus der Alkaliseifen (Et. für Öl-Wa.-E.) gegenüber den Fettsäureverbindungen der 2- und 3wertigen Kationen (Et. für Wa.-Öl-E.) hin.

Bei völliger Würdigung dieser Feststellung muß aber diese Auffassung als zu einseitig betrachtet werden, da wohl auch andere emul-

---

[1]) *C. B. Strauch*, Über die Grundlagen einer chemischen Reiztherapie (im Erscheinen).

[2]) Journ. phys. chem. **20**, 407. 1916.

gatorisch wirksame Stoffe von Bedeutung sind. Einmal sind es die Eiweißkörper, die schon *Seifriz*[1]) in Erweiterung der *Clowes*schen Theorie anführt.

Den Kernpunkt für die Regulierung der E.-Phase des Protoplasmas möchten wir aber in den Substanzen erblicken, die 1. überall und teilweise in ganz erheblichen Mengen im Körper verbreitet sind, die 2. die stärksten und besten Et. sind, die 3. trotzdem am leichtesten und ohne irgendwelche chemische Änderung des Zellmilieus[2]) zum Umschlagen der E. führen und die 4. auch im physiologischen Versuch antagonistische Wirkungen zeigen.

Diese beiden antagonistisch sich gegenüber stehenden Substanzen sind das *Cholesterin* (Metacholesterin) und das *Lecithin*.

Sehr interessant ist es nun, daß *Dresel* und *Sternheimer*[3]) sich auf Grund von tierexperimentellen Studien von der großen regulatorischen Bedeutung der Lipoide für die Funktion der Zellen überzeugen konnten. Die Lipoide stellen nach ihren Untersuchungen das Substrat dar, „das gestattet, die Nervenwirkung, die Ionenwirkung und die Wirkung der vegetativen Gifte von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu bebetrachten". Dabei erwiesen sich auch hier Cholesterin und Lecithin als eindeutige Antagonisten in dem Sinn, daß Lecithinzusatz einen vagotonischen Zustand, Cholesterinzusatz einen sympathicotonischen Zustand der Gewebe hervorruft.

Hier scheint also die Möglichkeit gegeben, einen Einblick in das physikalisch-chemische Getriebe der einzelnen Zelle zu tun und die Umsetzungen und Veränderungen näher zu kennzeichnen, die auf Reize von außen (Nervenreiz, Ionenreiz) erfolgen. Sicher spielen E.-Vorgänge und Entemulgierungen im Zellstoffwechsel eine große Rolle.

Vielleicht vermag die exakte Anwendung der Methoden der E.-Lehre unseren Einblick in das Zellgeschehen zu erweitern und somit die gesamte Biologie zu fördern.

Bei der Wichtigkeit, die die Fette und Öle einerseits und wäßrige Medien andererseits in den weiten Gebieten der Medizin einnehmen, glauben wir in der systematischen Verfolgung der E.-Lehre, die die Verkettung beider behandelt, ein wichtiges Instrument für die Klärung praktischer und theoretischer Fragen eingeführt zu haben. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind die hier erörterten E.-Probleme nur ein kleiner Teil der in Frage kommenden.

---

[1]) Americ. journ. of phys. **66**, 124. 1921.

[2]) Die E.-Umkehr durch Seifen und Eiweißkörper erfordert immer so erhebliche chemische Eingriffe, daß sie unserer Meinung nach für den vitalen Organismus nicht in Frage kommt.

[3]) Klin. Wochenschr. 1925, S. 816.

# Über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente.

Von

**Dr. Claus Burkart Strauch,**

Assistent der Chirurgischen Universitätsklinik der Charite-Berlin. (Direktor: Geh. Rat *Hildebrand.*)

und

**Dr. Hermann Bernhardt,**

Assistent der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charite-Berlin. (Direktor: Geh. Rat *His.*)

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 30. Juli 1926.*)

Die natürlichste und einfachste Form der Darreichung von Medikamenten, wie sie seit altersher geübt wird, ist die Applikation auf die *Oberflächen* des Körpers (Haut, Schleimhäute, Darmkanal, Lunge). Erst vor ca. 70 Jahren wagte man die normalen Eingangswege des Organismus zu umgehen und unter Durchstechung seiner Oberfläche direkt Medikamente einzuführen. Allerdings hat man auch schon vorher in einigen Fällen die Haut lädiert, um Besserung der Resorption zu erzielen (Skarifikationen, Impfungen).

Aus der einfachen subcutanen Injektion, die *A. Wood*[1]) 1853 zuerst anwendete, hat sich im Laufe der Zeit das große System parenteraler Darreichung von Arzneimitteln entwickelt. Man hat gelernt, den Applikationsort weitgehend zu variieren. Zu der subcutanen Darreichung ist die intramusculäre, intravenöse, intrakardiale, intralumbale und -kraniale, die subperiostale, intraartikuläre, intraperitoneale usw. gekommen. Fast alle Arzneimittel lassen sich heute auf einem oder mehreren der erwähnten Darreichungswege dem Körper zuführen.

Wenn man sich nun fragt, welche Ursache diesem großen Aufschwung der parenteralen Zufuhr zugrundeliegt, so muß man mehrere Faktoren berücksichtigen. In 1. Linie steht wohl das Bestreben möglichst *schnelle* Arzneiwirkung zu erzielen (Analeptica, Analgetica, Sedativa usw.).

Ein 2. großer Vorteil bei dem neuen Weg war die exakte *Dosierbarkeit,* die besonders für die stark wirkenden Gifte von Bedeutung wurde (Strychnin, Atropin, Scopolamin u. a.).

---

[1]) *A. Wood,* Edinburg m. and surg. journ. April 1855.

Durch die parenterale Methode wurde die *Zahl* der dem Körper zuführbaren Arzneimittel wesentlich bereichert, da Stoffe zur Wirkung gebracht werden konnten, deren enterale Zufuhr wegen mangelnder Resorption, wegen ihrer Empfindlichkeit oder störender Nebenwirkungen nicht möglich war (Magnesium, Adrenalin, Salvarsan u. a.).

Große Bedeutung gewann die neue Methode für alle die klinischen Zustände, bei denen aus *äußeren* Gründen eine enterale Darreichung erschwert ist (Bewußtseinsstörungen, Hindernis im Magendarmkanal, bei Säuglingen, Widerspenstigen usw.).

Nicht vergessen darf man schließlich, daß man bei den verschiedenen Arten der parenteralen Zufuhr durch die Wahl der geeigneten Methode das Medikament oft an den *Ort der Wirkung* selbst bringen kann, so bei Spinalleiden durch die intralumbale Injektion, bei Gelenkaffektionen durch die peri- oder intraartikuläre usw.

Fast die gesamte heute übliche parenterale Therapie verläuft nach dem Gesetz der *Stoßwirkung:* die große Erleichterung der Resorption, die bei intravenöser Injektion am ausgeprägtesten vorhanden ist, bewirkt eine plötzliche Überschwemmung des Körpers mit dem Medikament, wobei jeder Nachschub fehlt. Verfolgt man z. B. die am Blutdruck gemessene Wirkung einer subcutanen Adrenalininjektion von 1,0 mg, so erhält man beim Normalen eine Kurve[1]), die nach ca. 10 Min. ihr Maximum erreicht hat und nach 60 Min. wieder abgeklungen ist (s. Abb. 1.)

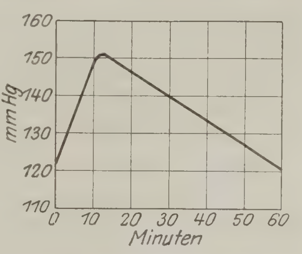


Abb. 1. Blutdruckkurve nach subcutaner Injektion von 1,0 mg Adrenalin (Normalkurve nach *Dresel*).

Ähnlich muß man sich die Verhältnisse auch bei den übrigen Medikamenten vorstellen. Natürlich findet man häufig über Stunden ausgedehnte Wirkungen, die sich aber einmal, (wie z. B. beim Morphium) durch die langsame Ausscheidung oder durch Speicherungsphänomene (z. B. Digitalis) erklären.

In vielen Fällen, wo es auf einmalige und schnelle Arzneiwirkung ankommt (Analeptica, Analgetica, Emetica usw.) ist die plötzliche einmalige Überschwemmung des Organismus erwünscht.

Ganz anders liegen aber die Verhältnisse, besonders bei den in neuerer Zeit immer mehr in den Vordergrund tretenden Arzneimitteln, die den *Ausfall der Funktion einer endokrinen Drüse* ersetzen sollen. Hier ist es angezeigt, den physiologischen Verhältnissen möglichst gerecht zu werden und an Stelle der Stoßwirkung *gleichmäßige Dauerwirkung* zu erzielen.

Bei Stoffen, deren Wirkung sehr schnell abklingt, (z. B. Adrenalin) ist dies nur durch die Schaffung eines *Depots* gewährleistet, von dem

[1]) *Dresel*, Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Adrenalin-Blutdruckkurve, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie **22**, 34. 1921.

aus dauernd kleine Mengen in den Organismus abgegeben werden, ähnlich wie die endokrine Drüse dauernd in kleinsten Mengen ihr wirksames Prinzip aussendet.

Die Anwendung des Depots läßt sich aber auch über das endokrine Bereich ausdehnen, überall dort, wo man gleichmäßige Wirkung unter Vermeidung wiederholter Injektionen erzielen will und als Mittel, um den Organismus für längere Zeit unter die Dauerwirkung eines Medikaments zu setzen (Herzmittel, Chinin u. a.).

Die Dauerwirkung, die durch ein Depot erzielt werden kann, ist aber besonders wertvoll, wenn es sich darum handelt, *lokal im Gewebe* längere Zeit eine kontinuierliche Einwirkung zu erzielen. Im allgemeinen ist ja die lokale Wirkung einer Injektion durch die schnelle Wegführung des Medikaments stark beeinträchtigt, wenn nicht irgendwelche Faktoren die Resorption beeinträchtigen (Nekrosen, Stauung usw.).

*Ossophyt* z. B. ist ein Salz (Natriumglykokollphosphat), das von *Eden*[1]) als Reiz- und Baustoff zur lokalen Beeinflussung von Frakturen und Pseuarthrosen empfohlen ist. Als krystalloider Körper wird es im Gewebe schnell resorbiert und kann daher lokal nur sehr begrenzte Zeit wirksam sein. Ganz anders wäre die lokale Wirkung wahrscheinlich garantiert, wenn ein Ossophytdepot im zu beeinflussenden Gebiet vorläge, das dauernd kleine Mengen des Salzes abgäbe.

Über diese Fragen und die besondere Bedeutung des „*Reizdepots*“ für die Entzündung und andere reaktive Prozesse, die erst der Anlaß zur Beschäftigung mit dem Problem der Dauerwirkung waren, sei auf eine gleichzeitig erscheinende Arbeit[2]) verwiesen.

Auf Grund dieser Betrachtungen gewinnt neben der bisher besonders betonten *Stoßwirkung* das Problem der *Dauerwirkung* beträchtliches Interesse, und es ist berechtigt, einmal *systematisch* die Frage des *Depots* aufzuwerfen, die bisher wohl bekannt, aber noch nie eingehend gewürdigt und bearbeitet worden ist.

Die heute möglichen Depots beruhen in der Hauptsache darauf, daß entweder unlösliche Medikamente in fester Form als Suspensionen injiziert werden (Quecksilber, Wismut u. a.) oder es handelt sich um öllösliche Stoffe („Campherdepot“).

Die Verhältnisse bei *unlöslichen* Stoffen sind durch die verschieden starke Nekrotisierung und dadurch bedingte Entzündungsprozesse derartig komplex, daß ihre Depotwirkung sich schwer und nicht gleichmäßig für alle Fälle beurteilen läßt.

---

[1]) *Eden*, Über Verknöcherung und über die Grundlagen und bisherigen Ergebnisse der Einspritzungen von Phosphatlösungen besonders des Natrium-Glykokoll-Phosphats bei verzögerter Frakturheilung. Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1160.

[2]) *C. B. Strauch*, Über die Grundlagen einer lokalen, chemischen Reiztherapie.

Das *Campherdepot* vollends kann eigentlich nicht als wirkliches Depot bezeichnet werden. Verfolgt man nämlich die Ausscheidung der Campherglucuronsäure im Urin, so zeigt sich, daß sie schon nach etwa 24 Stunden fast völlig beendet ist, und daß die Ausscheidungskurve keineswegs gleichmäßige Abgabe erkennen läßt. Folgende Kurve (Abb. 2) entnehmen wir einem unserer derartigen Versuche, bei dem wir 5,0 Oleum camph. forte injizierten.

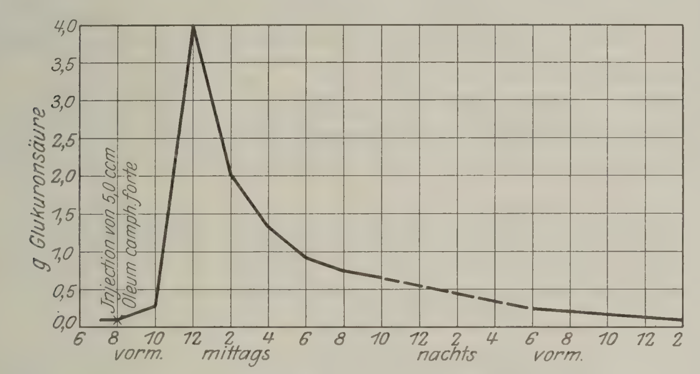



Abb. 2. Kurve der Campherwirkung durch zweistündliche Verfolgung der Glucuronsäureausscheidung (nach *C. Tollens*) im Urin gewonnen.

Diese wenigen Medikamente stehen hinter dem Heere der wasserlöslichen Arzneimittel an Zahl und Bedeutung weit zurück, und für diese ist heute das Problem der Depotsetzung kaum in Angriff genommen, geschweige denn gelöst.

Wenn man nicht den gefährlichen Weg der Injektion in schlecht resorbierende Körperhöhlen (Gelenke usw.) begehen will, so bietet *unser bisheriges Wissen keine Möglichkeit, die Zahl etwa von Insulininjektionen zu mindern.* Daß diese Fragen auch für die Praxis eine große Bedeutung haben, zeigen die Fälle, in denen Diabetiker gezwungen sind, über 1000 Injektionen im Jahr zu nehmen.

Wir haben deshalb in ausgedehnten Versuchen das Problem der parenteralen Depotsetzung wasserlöslicher Medikamente bearbeitet.

Die spärliche Literatur zu diesen Fragen werden wir an geeigneter Stelle bei unseren eigenen Versuchen anführen.

Will man einen gegebenen wasserlöslichen Stoff bei parenteraler Darreichung an der sofortigen totalen Resorption hindern, so kann dies, da man den Stoff und das Gewebe selbst nicht verändern darf, nur durch Hinzufügung eines neuen Stoffes (Vehikel) geschehen.

Von vornherein mußten *an das Vehikel* ganz bestimmte *Forderungen* gestellt werden.

1. Das Vehikel muß sowohl gegenüber dem Medikament als auch gegenüber dem Körper (Organe, Applikationsort) völlig indifferent sein.

2. Es darf keinerlei störende Nebenwirkungen erzeugen und muß, wenn auch langsam, resorbierbar sein.

3. Die Menge des Vehikels soll möglichst nur einen Bruchteil des Medikamentes ausmachen.

4. Das Vehikel muß den äußeren Anforderungen der parenteralen Therapie genügen (Haltbarkeit, Sterilisierbarkeit, injizierbare Konsistenz).

5. Das Vehikel muß aus möglichst chemisch genau bekannten Körpern bestehen.

Wir glauben heute nach etwa einjähriger intensiver Bearbeitung dieser Fragen einen Weg gefunden zu haben, der allen genannten Anforderungen gerecht wird und als Lösung des Problems gelten kann.

Zunächst waren wir auf völlig empirisches Vorgehen angewiesen, indem wir die verschiedensten Kombinationen, welche Depotwirkung versprachen, im Tierexperiment (in der Hauptsache an der Maus, am Kaninchen und am Hunde) erprobten.

Es zeigte sich aber bald, daß wir eine zu große Zahl von Tieren verbrauchen würden, wenn wir nicht schon vorher eine gewisse Auswahl der Kombinationen treffen konnten. Als Testprobe war die Verfolgung der Abgabe der Medikamente aus dem Vehikel an umgebende Flüssigkeit (aqua dest. oder phys. Kochsalzlösung) bei Brutschranktemperatur gegeben, die wir meist im Reagensglas ausführen konnten. Anstelle der Medikamente verwandten wir in diesen Reagensglasversuchen des leichteren Nachweises wegen wasserlösliche Farbstoffe, (bes. Methylenblau) oder leicht nachweisbare Chemikalien (Kochsalz, Milchzucker, Jodide und dgl.).

Erwiesen sich die Substanzen im Reagensglasversuch brauchbar, d. h. war die Abgabe des Indicators aus dem Vehikel deutlich verlangsamt oder gar völlig aufgehoben, so prüften wir diese Kombination im Tierexperiment, wobei wir meist ebenfalls Farbstoffe als Indicatoren verwandten, deren Resorption an der Entfärbung des Vehikels und an der Färbung des Urins resp. der Harnblase leicht feststellbar ist. Daneben standen uns die starken Gifte (bes. das Strychnin) als Indicatoren zur Verfügung, indem wir ein vielfaches der tödlichen Dosis beimengten und am Eintritt und Zeitpunkt der toxischen Erscheinungen und ev. des Todes gewisse Rückschlüsse auf die Resorption machen konnten. Dabei bemühten wir uns durch makro- und mikroskopische Untersuchung der Versuchstiere in den verschiedenen Stadien die Nebenwirkungen von seiten des Vehikels sicher zu erfassen.

Am Schlusse unserer Untersuchungen haben wir die als Lösung gefundene Anwendungsform am Tier im Stoffwechselkäfig erprobt.

Insgesamt verfügen wir über ein Material von über 1000 Tierversuchen und etwa der 3fachen Zahl von im Reagensglas geprüften Kombinationen (vorwiegend aus dem Gebiet der Emulsionen).

### *1. Schleimstoffe als Vehikel.*

Die einfachste Möglichkeit ein Depot wasserlöslicher Medikamente zu setzen, scheint in der *Zufügung von Schleimstoffen* gegeben zu sein, da von ihnen bekannt ist, daß sie langsam resorbiert werden und eine einhüllende und adsorbierende Wirkung entfalten.

Diese Kenntnisse stützen sich allerdings nur auf die Verhältnisse im Magendarmkanal, wo die Schleimstoffe bekanntlich die Resorption von Wasser und teilweise auch der darin gelösten Substanzen erschweren [*Tappeiner*[1])].

Als solche Stoffe sind in der Pharmakologie als „*Mucilagina*" bekannt: Gummi arabic., Tragacanth, Agar -Agar, Gelatine, Irisch Moos usw.

Folgende Beschreibung nach den Protokollen läßt die Versuchstechnik und Resultate erkennen.

Nachdem wir in zahlreich modifizierten Tierversuchen bei der subcutanen Gabe gefärbter Schleimgemische die Erfahrung gemacht hatten, daß nach 24 Stunden fast ausnahmslos völlige Entfärbung des Vehikels eingetreten war, während es selbst meist unverändert vorhanden blieb, lag uns daran, in einem systematischen Versuch die Abgabe *quantitativ* zu prüfen.

Als Indicatoren benutzen wir in einer Versuchsreihe das Kochsalz (Chlorbestimmung nach *Volhard*) und einer anderen Reihe Methylenblaulösung 1 : 100, die colorimetrisch geprüft wurden. Vom Kochsalz wurde jedesmal soviel zugegeben, daß auf 30 ccm der Schleimlösung 1,5 g NaCl kam.

Folgende Substanzen wurden im bestimmten Verhältnis mit Kochsalz-, resp. Farbstofflösung angesetzt: Tragacanth 3 proz., Agar 4 proz., Gelatine 10 proz., Gummi arabic. 50 proz. Des Interesses halber wurden noch angemischt: dicke Siruplösung, Vivocoll, das aber eigenartigerweise nicht zur Gerinnung kam und Adeps lanae anhydricus mit 100% Öl und 50% Farbstofflösung.

Von den innig gemischten, resp. gut gelösten oder vollständig gequollenen Gemengen wurden jedesmal 5,0 ccm in ein Reagensglas gegeben, dann gewartet bis die erstarrenden Substanzen fest wurden, und nun gleichzeitig alle Gefäße mit 5,0 ccm aqua dest. überschichtet. Sämtliche Röhrchen wurden darauf im Brutschrank (37°) $^1/_2$stündlich beobachtet.

---

[1]) *Tappeiner*, Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1919, S. 52.

Die Hauptdaten zeigen beifolgende Tabellen:

*Kochsalzreihe.*

| Nr. | Substanzen: | Zu Beginn des Versuchs | Nach 2 Stunden | Nach 10 Stunden |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Tragacanth . | im Brei 0,25 g | im Brei 0,23 g | im Brei 0,23 g |
| | | außen — | außen 0.02 g | außen 0 02 g |
| 2 | Agarbrei . . | im Brei 0,25 g | im Brei 0,215 g | im Brei 0,20 g |
| | | außen — | außen 0,035 g | außen 0,05 g |
| 3 | Adeps lanae . | im Brei 0,25 g | im Brei 0,25 g | im Brei 0,25 g |
| | | außen — | außen — | außen — |
| 4 | Gelatinebrei | im Brei 0,25 g | im Brei 0,20 g | im Brei 0,19 g |
| | | außen — | außen 0,05 g | außen 0,06 g |
| 5 | Sirup . . . | im Brei 0,25 g | im Brei 0,225 g | im Brei 0,225 g |
| | | außen — | außen 0,025 g | außen 0,025 g |
| 6 | Gummi arabi. | im Brei 0,25 g | im Brei 0,22 g | im Brei 0,21 g |
| | | außen — | außen 0,03 g | außen 0,04 g |
| 7 | Vivocoll . . | im Brei 0,25 g | im Brei 0,13 g | im Brei 0,13 g |
| | | außen — | außen 0,12 g | außen 0,12 g |

*Methylenblaureihe.*

| Nr. | Substanzen: | Bläuung des Wassers | | |
|---|---|---|---|---|
| | | nach 1 Stunde | nach 2 Stunden | nach 10 Stunden |
| 1 | Tragacanth . | + | ++++ | +++++++ |
| 2 | Agarbrei . . | ++ | ++ | ++ |
| 3 | Adeps lanae | 0 | 0 | 0 |
| 4 | Gelatinebrei | ++++ | ++++ | ++++ |
| 5 | Sirup . . . | +++ | +++ | +++ |
| 6 | Gummi arabi. | ++++ | ++++ | ++++ |
| 7 | Vivocoll . . | ++++++++ | ++++++++ | ++++++++ |

Die Kreuze bezeichnen den Grad der Blaufärbung des Wassers.
0 bedeutet völlige Farblosigkeit.

Diese Versuchsreihen zeigen einwandfrei, daß von den Schleimstoffen in bezug auf das Festhalten von Krystalloiden nicht viel zu erwarten ist. Ebenso ist Vivocoll und der eingedickte Sirup zu beurteilen. Überraschend war dagegen die feste Bindung der Indicatoren am Lanolin, ein Befund, der für die weitere Entwicklung unserer Arbeit bestimmend wurde.

Zur Sicherung der erhobenen Resultate und um etwaige vitale Faktoren noch zu berücksichtigen, haben wir schließlich alle genannten Substanzen und andere im Strychninversuch an Mäusen geprüft.

In Vorversuchen ergab sich, daß bei ca. 13,0 g schweren Mäusen 0,1 ccm einer frisch bereiteten $1^0/_{00}$ igen Lösung von Strychninum nitr. in 2—3 Min. zum tödlichen typischen Krampfanfall führt. Oftmals genügte schon ein Drittel dieser Dosis. Um jeden Zweifel auszuschließen,

haben wir 0,5 ccm = 0,5 mg Strychnin bei der Prüfung aller Stoffe verwendet, wobei wir uns natürlich bewußt waren, daß wir kleine Hemmungen der Resorption (die etwa durch Adsorption bewirkt sein konnten) übersehen mußten.

Alle uns zur Verfügung stehenden Schleimstoffe und ähnliche Substanzen, die wir in dieser Weise prüften, haben stets ein gleiches Resultat ergeben, d. h. sie konnten die Resorption der tödlichen Giftmenge nicht hindern oder auch nur beträchtlich verzögern.

Anders aber verhielt sich das Wollfett. Dieses hielt nämlich die ihm zugeriebene Strychninlösung so fest, daß die Tiere leben blieben. Interessanterweise konnten wir noch am nächsten Tage deutliche Zeichen von Übererregbarkeit feststellen, ein Zeichen, daß doch wohl eine kontinuierliche Abgabe geringster Mengen stattgefunden hat.

Als *Nebenbefunde* dieser Versuchsreihen ergab sich, daß große Unterschiede in der Resorbierbarkeit der Schleimstoffe vorliegen. Während Gummi arabic. und Gelatine bekanntermaßen in kurzer Zeit völlig resorbiert wurden, fand sich das Tragacanth und der Agar noch nach Wochen fast unverändert und meist reizlos subcutan vor. — Die dicken Sirupe zeigten sich bald als unbrauchbar für subcutane Darreichung, da sie kraft ihrer osmotischen Wirkung zu starker Blasenbildung und auch Nekrosen führten.

Aus der Literatur seien nur der Vollständigkeit halber die Untersuchungen von *Bayliss*[1]) angeführt, der nachwies, daß Gummi arabic. Ringerlösung der einfachen Ringerlösung als Blutersatz überlegen ist, Befunde, die *Nonnenbruch*[2]) später nicht bestätigen konnte. *Ryuki Ueki*[3]) und eine Anzahl von ihm zitierter Autoren (*Kestner*, *Külz* u. a.) stützten dagegen wiederum die Ergebnisse von *Bayliss*. Bei diesen Untersuchungen handelt es sich nur um die Bindung von Wasser durch Quellungsprozesse, nicht aber um die Bindung gelöster Medikamente.

In dieser Richtung liegen nur die praktisch wichtigen Versuche vor, mittelst Gelatine die Wirkung der Lokalanaesthetica zu verlängern. Während *Hartwig*[4]) und *Klapp*[5]) wenigstens einen gewissen verzögernden Einfluß zu erkennen glaubten, lehnt *Braun*[6]) in Nachprüfung einen Vorteil dieser Anordnung völlig ab.

---

[1]) *Bayliss*, Journ. a. exp. Ther. **15**, 29. 1920.

[2]) *Nonnenbruch*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 218. 1922.

[3]) *Ryuki Ueki*, Versuche mit Gummi arabic.-haltigen Blutersatzflüssigkeiten. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **104**, 239. 1924.

[4]) *Hartwig*, Gelatinelösungen und Kombination mit Lokalanästhesie. Wien. zahnärztl. Monatsschr. **3**, Nr. 6.

[5]) *Klapp*, Über parenchymatöse Resorption. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **47**, 86.

[6]) *O. Braun*, Die örtliche Betäubung. 6. Aufl. Leipzig: Ambr. Barth 1921.

Auch das Problem des Insulindepots ist schon in dieser Richtung anzugehen versucht worden. *Campbell*[1]) und seine Mitarbeiter verwandten das Insulin in einer Lösung von 20 proz. Gummi arabic. mit dem Ergebnis: „Mixed with gum and injected subcutaneously the absorption was a little delayed and a larger dose was tolerated.“

Bei kritischer Betrachtung erwecken folgende 2 *Fragestellungen* das Hauptinteresse:

1. Wie kommt es, daß diese dicken Schleimgemische die Beimischungen so wenig festhalten und

2) wodurch kommt die maximale Steigerung des Abgabevorganges im Tierkörper?

1. Ohne die physikalisch-chemischen Probleme hier in der Gesamtheit aufrollen zu wollen, möchten wir kurz auf folgende Erkenntnisse der modernen physikalischen Chemie hinweisen.

„Im Inneren von Gelen verlaufen die Reaktionen von Krystalloiden mit derselben Geschwindigkeit wie im flüssigen Quellungsmittel“ „Gele bilden keine erheblichen Schranken für Krystalloide, infolgedessen bewirken die Diffusionskräfte schnell einen Ausgleich von osmotischen Gefällen“. „Ein in ein Gel (mechanisch) eingelagertes fremdes Kolloid zeigt keinerlei Ausbreitungsbestreben.“

2. Die eben angeführten Gesetze erklären zugleich, weshalb die Abgabebedingungen im Tierkörper im weitverstärkten Maße gegenüber dem Reagensglasversuch gegeben sind. Die dauernde Umspülung des Depots erhält durch Abtransport der herausgetretenen Moleküle dauernd das gleiche Gefälle, bis schließlich der gesamte Stoff entzogen ist. Im Reagensglasversuche muß sich dagegen bald ein Gleichgewichtszustand ergeben.

Die Tatsache, daß beigemengte Kolloide diesen Abgabevorgang nicht unterworfen sind, ist praktisch wenig von Belang, da einerseits Kolloide als Medikamente nur eine geringe Rolle spielen und zudem die Vorgänge bei der Resosption der Schleimstoffvehikel zeitlich zu sehr variieren.

Eigene Versuche mit einem kolloiden Farbstoff (Nachtblau) bestätigten den Unterschied gegenüber Kristalloiden, doch trübte die Reizwirkung des Nachtblaus die Beurteilung.

*Zusammenfassend* muß man die *Anwendung der Schleimstoffe und Sirupe für die Erzielung einer Depotwirkung grundsätzlich ablehnen.*

Wir suchten deshalb als weitere Möglichkeit die Adsorptionsvorgänge zu benutzen.

---

[1]) *Campbell*, Lancet 1923, S. 777.

### 2. *Adsorption.*

Die Adsorption spielt ja auch schon bei den Schleimstoffen eine gewisse Rolle. Es lag nun nahe, die Stoffe heranzuziehen, die die Adsorptionswirkung am stärksten zeigen, um sie als Vehikel für die Injektion langsam abzugebender Krystalloide zu benutzen.

Die physikalische Chemie macht für die Adsorption verschiedene Faktoren verantwortlich. In 1. Linie sind es wohl Valenzprobleme, und zwar in der Art, daß die bei den Krystalloiden zum Wasser tendierenden Valenzen bei den Kolloiden dieses Bestreben nicht haben und daher für andere Bindungen frei sind. Daneben verfechten aber viele Autoren wieder den früher allein vorherrschenden Standpunkt, daß Oberflächenphänomene bei der Adsorption die Hauptrolle spielen.

Für uns spielte die praktische Frage der Injizierbarkeit der Adsorbentien die Hauptrolle. Bekanntlich gehören gerade die besten der adsorbierenden Stoffe zu den festen und nicht resorbierbaren Körpern und schieden somit für unsere Zwecke aus (Carbo animalis, Bolus alba, Silicate, Kieselgur usw.).

In Betracht kommen vielmehr wohl nur die *Kolloide*, gegen deren Verwendung aber von vornherein 3 gewichtige Gründe anzuführen sind.

Einmal werden die meisten der in Frage stehenden Stoffe selbst zu schnell resorbiert, um als Träger eines Depots wirken zu können. Man denke nur an den Hausenblasenleim, dessen starke adsorptive Wirkung zum Weinklären dient, der aber subcutan recht schnell resorbiert wird.

Zum andern zeigt sich, daß die Adsorptionswirkung der Kolloide im allgemeinen viel zu schwach ist, um im Körper erfolgreich zu sein. Wirklich feste Bindung erhält nur ein ganz kleiner Teil des adsorbierten Stoffes.

Schließlich darf nicht vergessen werden, daß der größte Teil der Kolloide, besonders die Eiweiße, parenteral üble Nebenerscheinungen bieten.

Der systematischen Verfolgung halber haben wir doch einige Versuchsreihen angestellt, die die eben gekennzeichneten Anschauungen voll bestätigten, und sind zu dem Schluß gekommen, daß auch die *Adsorbentien für die Lösung des Depotproblems nicht geeignet sind.*

### 3. *Suspensionen in Öl.*

Gerade die Beschäftigung mit den Kolloiden legte uns die Forderung nahe, die Vehikel für das Depot unter den Stoffen zu suchen, die selbst sehr langsam zur Resorption gelangen. In dieser Beziehung stehen die *Fette und Öle* (vgl. *Bernhardt-Strauch*[1]) an erster Stelle, die körpereigen, auch in großen Dosen reizlos und gut verträglich sind und bekanntermaßen erst sehr langsam zur Resorption gelangen.

[1]) *H. Bernhardt* u. *C. B. Strauch*, Über parenterale Resorption von Fetten und Ölen (im Erscheinen).

Für das Depot wasserlöslicher Stoffe stand nun vor allem die Möglichkeit der *Suspension* der feinst verteilten, festen Substanzen in Frage, von der Ansicht ausgehend, daß parallel mit der langsamen Ölresorption auch die festen Partikelchen der Lösung zugeführt wurden.

Ähnliche Gedanken haben auch den Schweden *Eric Hedvall*[1]) geleitet, als er versuchte, auf diesem Wege ein Insulindepot zu gewinnen. Er pulverte Insulin „Leo" in einem Mörser sehr fein und setzte dann eine gewisse Menge Olivenöl zu, derart, daß 1 ccm des Öls 5—10 Einheiten des Insulins entsprach.

Wir haben in gleicher Weise mit Insulin und anderen Indicatoren (Methylenblau, Strychnin usw.) Versuche an der Maus angestellt. Die Resultate entsprachen aber keineswegs den Erwartungen. Zwar konnten wir, gleich wie *Hedvall*, feststellen, daß sicher Verzögerungen der Resorption durch dieses Verfahren erzielt werden können, doch zeigt der Vergleich verschiedener Protokolle, daß bei gleichem Vorgehen die größten Unterschiede sich ergeben, daß also eine sichere Dosierung auf diesem Wege nicht erreicht werden kann. Außerdem ist in der Mehrzahl der Fälle die Verzögerung so gering, daß der Vorteil gegenüber der gewöhnlichen Darreichung verschwindend klein ist.

*Hedvall* hat die in der unsicheren Dosierung liegenden Gefahren dieses Vorgehens klar erkannt und es daher abgelehnt. Wir können seine Ausführungen nur bestätigen.

Allerdings ergab sich bei unseren weiteren Untersuchungen, daß es doch bis zu einem gewissen Maße gelingt, die Verhältnisse der Suspension in Öl zu beherrschen.

Sicherlich spielen bei der Suspension, was ihre Stabilität anbetrifft, die Oberflächenspannungsverhältnisse neben der Viscosität des Öles und den rein gravimetrischen Verhältnissen eine wichtige Rolle.

Wie wir in unserer ersten Arbeit[2]) gezeigt haben, ist es möglich, durch Zusatz bestimmter Stoffe auf die *Oberflächen-* und *Membranbildungsverhältnisse beim Öl weitgehend einzuwirken.* Über die theoretischen und praktischen Grundlagen hierfür verweisen wir auf die eben zitierten eingehenden Erörterungen zum Emulsionsproblem.

Zum besseren Verständnis sei wieder über eine Versuchsreihe berichtet.

Verreibt man 5,0 ccm ol. oliv. mit 0,2 g feinst pulverisiertem Methylenblau und überschichtet 2,0 ccm der Suspension in einem Reagensglas mit 10,0 ac. dest., so tritt schon nach kurzer Zeit eine tiefe Bläuung des Wassers auf. Setzt man in Parallelversuchen dem Öl Spuren ent-

---

[1]) *Eric Hedvall*, Essays therapeutiques avec l'Insuline en emulsion huileuse. Acta med. scandinav. **62**, S. 334. 1925.

[2]) *H. Bernhardt* u. *C. B. Strauch*, Die Öl-Wasser-Emulsionen und die Wasser-Öl-Emulsionen und ihre Bedeutung für die Medizin (im gleichen Heft!).

weder von Cholesterinbenzin oder von Harzen zu, so bleibt das Wasser auch im Brutschrank einige Zeit fast frei von Farbstoff.

Um diese Verhältnisse wieder *quantitativ* zu erfassen, haben wir in einer anderen Versuchsreihe dem Öl jedes Mal 1,0 g Milchzucker zugerieben. Bei der gleichen Anordnung wie zuvor enthielt die Außenflüssigkeit (ac. dest.) polarimetrisch gemessen nach 36 Stunden Brutschrankaufenthalt folgende Werte an Milchzucker.

1. reines Öl: 1,9%.
2. Öl mit 0,3 g Metacholesterin: 0,5%.
3. Öl + Cholesterin und Spuren von Benzin: 0,1%.
4. Öl mit 80% Adeps lanae: 0%.
5. Öl + 8 gtt. Paragummilösung und 8 gtt. Harzöl: 0%.

Bei Wiederholung dieser Versuche zeigten sich zwar prinzipiell ähnliche Werte, aber doch über die Fehlergrenzen hinausgehende Schwankungen, die wohl darin begründet sind, daß es sehr schwierig ist, bei diesen Suspensionen immer die gleichen Verhältnisse zu schaffen (Viscosität des Öles, Körnchengröße des Medikamentes, Emulgatoreinfluß usw.). Da sich uns bald eine bessere Möglichkeit zeigte, haben wir von einer systematischen Verfolgung im Tierexperiment abgesehen, glauben aber jedoch, daß man auch *auf diesem Wege zu ausgesprochenen Depotwirkungen kommen kann.*

Zu dieser Gruppe ist wohl auch das 1910 von *Schindler* eingeführte Salvarsanpräparat „Joha" zu rechnen, das eine Suspension von Salvarsan in Sesamöl unter Lanolinzusatz darstellt und sich als „Salvarsandepot" ziemlich bewährte. Erst der Lanolinzusatz machte die einfache Sesamölsalvarsansuspension brauchbar. (Näheres siehe bei *Schindler:* Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 2391, 1911. S. 186; Deutsch. med. Wochenschr. 1912, S. 948; bei *H. Lindenheim,* Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2178 u. a.)

Aus all den bisherigen Untersuchungen waren für uns 2 wesentliche Befunde gesichert: einmal mußte als Vehikel ein selbst sehr schwer resorbierbarer Körper verwandt werden, der sich uns in bester und geeignetester Form in den verschiedenen Ölen und Fetten bot.

Zum anderen war die einzige Kombination, die einwandfrei bisher sowohl im Modellversuch als auch im Tierexperiment eine Depotwirkung ergeben hatte, die mit Adeps lanae anhydricus. Es lag nun sehr nahe, nachzuforschen, welche Verhältnisse liegen dieser Kombination zugrunde, und wie kommt es, daß sich hier eine so feste und widerstandsfähige Bindung von Wasser und wasserlöslichen Stoffen ergibt.

Daß das Wollfett die eigenartige Fähigkeit besitzt, ziemlich erhebliche Mengen von Wasser zu binden, hat *O. Braun*[1]) entdeckt, und eine große Anzahl von Chemikern ist seither bemüht gewesen, die physikalisch-chemischen Grundlagen dieser Wasserbindung zu erforschen.

---

[1]) *O. Braun,* D. R. P. 22 516, 20. X. 1882.

Die eingehende Beschäftigung mit der einschlägigen Literatur hat uns gezeigt, daß neben *Windaus* und *Darmstädter* in allererster Linie *J. Lifschütz* zur Klärung dieser Fragen beigetragen hat. In einer großen Zahl von Arbeiten und Patentschriften, die wir zum Teil schon in unserer ersten Veröffentlichung gewürdigt haben, konnte er zeigen, daß die „Wasserbindung" („Hydrophilie") des Wollfettes nicht, wie man früher glaubte, mit Esterverbindungen hochwertiger Alkohole (Carnaubylalkohol u. a.) in Beziehung steht, sondern sicher mit der unverseifbaren Fraktion des Wollfettes zusammenhängt. Es gelang ihm nun, die Verhältnisse in dieser Fraktion[1]) (II c.) noch weiter dahin zu klären, daß er sowohl das Cholesterin selbst und seine Ester, die bekanntermaßen den hauptsächlichsten Teil des Unverseifbaren darstellen, mit Sicherheit ausschließen konnte, vielmehr den wirksamen Körper in einer Substanz isolieren konnte, die er *Metacholesterin* benannte.

Nach *Lifschütz*' Anschauung handelt es sich beim Metacholesterin um ein Cholesterinoxydationsprodukt, das vom gewöhnlichen Cholestearin sich einmal durch eine leichtere Löslichkeit, sodann aber besonders durch die völlig verschiedene Form seiner Krystalle unterscheidet. Die Differenzen in bezug auf den Schmelzpunkt sind nicht erheblich. Später gelang es *Lifschütz*, durch relativ einfache Oxydationsverfahren aus Cholestearin Metacholesterin zu gewinnen und daran die gleiche „Hydrophilie" wie bei dem aus Wollfett isolierten Metacholestearin zu beobachten.

Nachuntersucher haben die Befunde von *Lifschütz* in bezug auf die Unterschiede zwischen Metacholesterin und Cholesterin bestritten [*A. Windaus* und *H. Lüders*[2])].

Unsere ausgedehnten Untersuchungen haben aber mit Sicherheit ergeben, daß es in der Tat gelingt, durch Oxydation mit Benzoylsuperoxyd aus Cholesterin einwandfrei einen neuen, anders krystallisierenden Körper zu gewinnen, der sicher konstante andere Eigenschaften zeigt (s. später).

Für die praktischen Zwecke (Salbengrundlagen) hat *Lifschütz* auf die reine Isolierung resp. Darstellung des Metacholesterins verzichtet und sich auf die unverseifbare Fraktion des Wollfettes beschränkt, die *Eucerit* genannt ist. Er konnte nunmehr die öligen, immerhin dem Ranzigwerden ausgesetzten Bestandteile des Wollfettes ausschalten und dafür flüssige Paraffine einfügen, eine Kombination, die als Eucerinum anhydricum eine heute sehr beliebte Salbengrundlage darstellt und die gleiche Wasser-„Adsorption" zeigt wie Lanolin selbst.

So wertvoll auch die Untersuchungen und Entdeckungen von *Lifschütz* in der Lanolinfrage zweifellos sind, so konnten wir sie doch nicht ohne weiteres für unsere Fragestellung verwenden, da die Natur der Wasseraufnahme völlig unklar geblieben war. *Lifschütz*[3]) selbst

[1]) *J. Lifschütz*, Zeitschr. f. physikal. Chemie (Hoppe-Seyler) **114**, 111. 1921.

[2]) *A. Windaus* u. *H. Lüders*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **109**, 183. 1920 und **115**, 257. 1921.

[3]) Wir sind im Beginne unserer Arbeit an Herrn *J. Lifschütz* selbst herangetreten. Er hat uns seine Arbeiten in der liebenswürdigsten Weise zur Verfügung gestellt und uns dadurch wesentlich gefördert. Wir möchten auch an dieser Stelle ihm dafür unseren ergebensten Dank aussprechen.

äußert sich zu diesem Punkt mehrmals und spricht von Wasserbindung, Hydrophilie oder Adsorption.

Es lag für uns daher zunächst die Notwendigkeit vor, diese Verhältnisse näher zu klären. Es zeigte sich dabei, daß sowohl beim Eucerit[1]), wie auch beim Metacholesterin (das wir uns nach einem modifizierten Verfahren selbst herstellten — s. später —) eine direkte Hydrophilie oder Wasseradsorption, wie sie z. B. in der Chemie für Calciumchlorid ($CaCl_2$) verstanden wird, nicht vorliegt. Vielmehr tritt die Fähigkeit der Wasserbindung stets erst dann zutage, wenn noch ein Fettkörper zugefügt ist. Dieser Umstand führte uns nach längerem Suchen zu dem Gedanken, daß es sich hier um *Emulsionsvorgänge* handeln müsse.

Nachforschungen in dieser Richtung haben unsere Vermutung voll bestätigt. Wir haben uns daher eingehend mit dem Emulsionsproblem befaßt. Dabei haben wir das ganze Gebiet der Emulsionen. und zwar sowohl das der bekannten Öl-Wasseremulsionen, wie auch besonders das der bisher sehr wenig gewürdigten Wasser-Öl-Emulsionen systematisch bearbeitet und darüber in unserer ersten Mitteilung berichtet.

Hier ergab sich für uns die spezielle Fragestellung, die Emulsionsvorgänge zur Schaffung eines subcutanen Depots auszuwerten.

### 4. *Wasser-Öl-Emulsion als Depot.*

Die einfachste Lösung schien hier das *Wollfett* selbst zu bieten, besitzt es doch die Fähigkeit ca. 300% Wasser, bzw. wässerige Lösung aufzunehmen. Injiziert man diese Emulsion, so war a priori anzunehmen, daß nur eine ganz allmähliche Abgabe des Medikamentes erfolgen würde.

Bereitet man mit Adeps lanae anhydricus durch Zusatz von 200% einer Methylenblaulösung 1 : 300 eine Wasser-Öl-Emulsion, so zeigt sich, daß die Substanz nur sehr schwer spritzbar ist. Mit einer dicken Nadel bei der Maus subcutan in Dosen von 1,0 ccm injiziert erweist sich die Emulsion als durchaus haltbar, reizlos und unschädlich. Wir konnten solche Emulsionen über viele Wochen in der Maus verfolgen und vermißten auch dann, selbst bei histologischer Prüfung, stärkere Reizerscheinungen. Diese lange Beobachtung zeigte uns aber gleichzeitig, daß wir es hier mit einer zu beständigen Emulsion zu tun hatten, bei der keine erhebliche Abgabe stattfand.

Versuchte man durch Verdünnung des Wollfettes mit Öl diesem Übel abzuhelfen, so zeigte sich zwar, daß ein Teil der Emulsion nach einiger Zeit deutliche Zeichen der Entmischung aufwies, doch waren diese Vorgänge leider keineswegs konstant, und betrafen nur immer einen Teil der Emulsion, während der eigentliche Lanolinrest unverändert blieb.

---

[1]) Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Holde* (technische Hochschule, Charlottenburg) stand uns das *Lifschütz*sche Original-Eucerit zur Verfügung.

So viele Vorzüge das Lanolin auch bei äußerer Applikation sicher hat, so mußten wir doch für unsere Zwecke von seiner Verwendung Abstand nehmen; denn abgesehen von den eben erwähnten Nachteilen war es ja unmöglich, einen Körper zu wählen, dessen chemische Zusammensetzung[1]) einerseits nicht völlig geklärt ist und der andererseits anscheinend in seinem Hauptteil überhaupt nicht resorbierbar ist.

Um diesen Schwierigkeiten weiterhin zu entgehen, mußten für die weiteren Emulsionsversuche folgende, teilweise schon eingangs betonte, *Forderungen* besonders berücksichtigt werden: Verwendung reiner indifferenter resorbierbarer, chemisch gut faßbarer und ungiftiger Körper als Öle und Emulgatoren zu einer Emulsion derart, daß deren Entmischungsverhältnisse von vornherein sicher beherrscht werden konnten.

Überblicken wir die in der ersten Mitteilung zusammengestellten Gruppen von Emulgatoren, so erscheint in erster Linie die Gruppe der *Cholesterine* besonders geeignet. Die Cholesterine zeichnen sich ja vor allem dadurch aus, daß sie körpereigen, daher ungiftig und resorbierbar sind.

Wir sprechen hier von den Cholesterinen im allgemeinen, da uns der Nachweis gelang, daß die von *Lifschütz* behauptete Sonderstellung des Metacholesterin vor allem in dessen Löslichkeit liegt und auch dem Cholesterin durch Änderung derselben (Zusatz von Benzin usw.) fast die gleichen Eigenschaften verliehen werden können.

Es könnte nun gegen die subcutane Zufuhr von Cholesterin der Einwand erhoben werden, daß es gelingt, durch Zufuhr großer Cholesterindosen im Tierexperiment schwere Veränderungen der Gefäße und parenchymatösen Organe zu erzeugen [*Klinge* und *Wacker*[2]), *Westphal*[3]) u. a.].

---

[1]) Nach dem biochemischen Handlexikon von *Abderhalden*, Bd. 3, S. 218, Springer 1911, unterscheidet man beim Wollfett mittels der Zerlegung durch Amylalkohol einen harten und einen weichen Bestandteil. Der 10—15% betragende harte Anteil enthält 60% Säuren (Lanocerinsäure, Lanopalmitinsäure) und 40% Alkohole (Cerylalkohol, Carnaubylalkohol, Cholesterine). Der restliche weiche Bestandteil (85% des Wollfettes) enthält 40—50% Säuren (ölige Säuren, Myristin-Säure, Carnauba-Säure) und 50—60% Alkohole verschiedenster Art.

*Zörnig* (Arzeneidrogen, Bd. 1, S. 672) führt folgende Bestandteile an: in erster Linie Ester des Cholesterins und des Isocholesterins. Ferner mehr oder weniger große Mengen von Estern des Lanolinalkohols, des Cethylalkohols und Carnaubylalkohols. Außerdem Cerotinsäure, Carnaubasäure, Lanocerinsäure (bzw. deren Ester). In geringen Mengen Ester der Buttersäure, der Isovaleriansäure, Capronsäure, Myristicinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure und Lanopalmitinsäure. Dazu ein Lacton und das Laneston.

[2]) *F. Klinge* u. *L. Wacker*, Über den Lipoidstoffwechsel und die Gewebsveränderungen bei Mäusen und Kaninchen unter dem Einfluß der Fett-Cholesterin-Scharlachrotfütterung. Krankheitsforschung, Bd. 1, 1925.

[3]) *Westphal*, Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. II. und III. Mitteilung, Zeitschr. f. klin. Med. **101**. 1925, S. 558 u. 566.

Dagegen ist aber zu betonen, daß es sich in unserem Fall um derartig *minimale* Dosen handelt (es kommt bei langsamer Resorption des Depots im ungünstigen Falle zu einer täglichen Aufnahme von etwa 30 mg) daß sie in keinem Verhältnis zu den physiologischen Cholesterinmengen stehen. Liegt doch allein der Blutgehalt an Cholesterin bei ca. 150 mg-%, ganz abgesehen von den großen Cholesterinmengen, wie sie besonders im Gehirn[1]) vorhanden sind.

Da das Arbeiten mit den flüchtigen Lösungsmitteln Dosierungsschwierigkeiten bot, haben wir es vorgezogen, meist das reine Metacholesterin anzuwenden.

Wir stellten es uns nach der Vorschrift von *J. Lifschütz*[2]) her, wobei sich uns folgende Modifikation am besten bewährte, um ein wirklich einwandfreies und reines Metacholesterin zu erhalten.

2,0 g reinstes Cholesterin *(Kahlbaum* oder *Riedel)* werden mit 2,0 g reinem Benzoyl-Superoxyd *(Kahlbaum* oder *Schuchardt*-Görlitz) in einen Rundkolben gegeben und 100 ccm bester säurefreier absoluter Alkohol zugesetzt. Am Rückflußkühler wird nun auf dem Wasserbad $1^1/_4$ Stunde gekocht. Nachdem man für ca. 2 Minuten den Brenner unter dem Wasserbade entfernt hat, gibt man 1,2 ccm 50 proz. Kalilauge zu und kocht bei kleiner Flamme nochmals 8 Minuten. Dann setzt man noch 0,6 ccm 50 proz. KOH zu und kocht nochmals 2 Minuten. Nun hebt man den Kolben aus dem Wasserbade heraus und läßt durch das Rohr des Rückflußkühlers 100,0 ccm Ac. dest. zufließen. Es kommt dabei zu einem dichten, weißlich-flockigen Niederschlag, der im Schütteltrichter portionsweise mit Äther ausgeschüttelt wird. Der neutral ausgewaschene Ätherextrakt wird in einer Glasschale auf einem Wasserbade bei kleinster Flamme erwärmt. Zu schnelles Abdampfen der Äthers muß unbedingt vermieden werden. Bemerkt man in der Lösung milchige Trübungen, die auch bei leichtem Schütteln bestehen bleiben, so setzt man 1,0—1,5 ccm heißen, absoluten Alkohol zu, wodurch die Trübungen verschwinden. Man versucht mit möglichst wenig Alkohol dies zu erreichen. Die Schale wird nun sofort an einen kühlen Ort, sorgfältig bedeckt, gestellt und 12 Stunden lang stehen gelassen. Es tritt sehr bald Erstarrung zu einem schneeigen Brei ein. Nach 12 Stunden filtriert man ab und wäscht mit 90 proz. bestem Alkohole mehrmals nach, bis auch die letzte Spur gelblichen Schimmers schwindet, saugt dann ab und trocknet nun vorsichtig zunächst bei niederen Temperaturen, zuletzt für kurze Zeit bei ca. 90°.

Man erhält auf diese Weise schneeweiße, lockere Kryställchen. Löst man davon etwas heiß in 93 proz. Alkohol und gibt einige Tropfen auf einen Objektträger, so kann man unter dem Mikroskop beim Erkalten die wunderschöne Auskrystallisierung in eigenartigen elliptischen Gebilden beobachten, die mit den bekannten rhombischen Tafeln des gewöhnlichen Cholesterins gar nicht zu verwechseln sind.

Es hat sich uns immer wieder gezeigt, daß der geringste Fehler in der Reinigung des Metacholesterins seine emulgatorische Wirkung in

---

[1]) Nach *Oppenheim* (Biochemie, 2. Aufl. Leipzig, S. 97) macht Cholestearin nahezu 20% der Trockensubstanz der weißen Hirnmasse aus.

[2]) *J. Lifschütz,* Biochem. Zeitschr. **129**, 115. 1922.

Frage stellt. Meist fehlt diesen verunreinigten Präparaten die schneeweiße Farbe der reinen Substanz.

Wir verwandten zuerst das reine Metacholesterin zusammen mit Olivenöl, und zwar gaben wir stets auf 5,0 ol. oliv. 0,3 g Metacholesterin. Aus Gründen, die wir in unserer ersten Mitteilung ausführlich geschildert haben, empfiehlt es sich, das Cholesterin zunächst mit ca. 2,0 ccm Wasser, resp. der Medikamentlösung, bis zur feinsten Verteilung zu verrühren und dann erst das Öl zuzugeben. Nach weiterem guten Verreiben setzt man portionsweise den gesamten wässrigen Teil (15,0 ccm = 300%) zu und erhält eine weiße, cremige, gleichmäßige Wasser-Öl-Emulsion von spritzbarer Konsistenz.

Es zeigte sich nun, daß bei Verwendung von aqu. dest. ohne jeglichen Zusatz die Emulsion wohl im Brutschrank wochenlang haltbar war, daß sie sich aber im Tierkörper nicht hielt. Setzte man gar Medikamente zu oder verwandte sogar nur Leitungswasser an Stelle des destillierten, so begann die Emulsion sich schon nach 24—36 Stunden im Brutschrank zu entmischen.

Wir variierten nun die Versuchsbedingungen in jeder Beziehung. Besonders ersetzten wir das Olivenöl durch alle uns bekannten tierischen und pflanzlichen Öle und Fette (Sesamöl, Rüböl, Mohnöl, Ricinusöl, Cocosöl, Fischtran, reines Butterfett, das wir uns nach der Vorschrift von *Fehling*[1]) aus Butter herstellten, Adeps suillus, Humanol usw.), ohne daß sich jedoch ein Vorteil ergab. Im Gegenteil: Sesamöl und Olivenöl erwiesen sich noch am günstigsten. Auf der anderen Seite veränderten wir auch die Verhältnisse des Emulgators, indem wir versuchten, das Metacholesterin resp. Cholesterin durch Lösungsmittel oder Zusatz aller möglichen anderen oberflächlenaktiven Stoffe wirkungsvoller zu gestalten, aber immer mit negativem Erfolg.

Um *grundsätzlich* weiter zu kommen, schien es wichtig, zunächst festzustellen: „Welche Faktoren sind in erster Linie für die Entmischung im Tierkörper verantwortlich zu machen?"

Zur Klärung dieser Frage bereiteten wir eine einwandfreie Metacholesterin-Öl-Emulsion mit destilliertem Wasser und überschichteten in Reagensgläsern jedesmal 5,0 ccm der Emulsion mit 10,0 ccm folgender Lösungen:

a) 2 proz. Kochsalzlösung. b) 0,9 proz. Kochsalzlösung.
c) 10 proz. Kochsalzlösung. d) 0,4 proz. Natronlauge.
f) 1 proz. Kaliumstearatlösung. g) Aqu. dest.
h) Serum (genuines!). i) Plasma.
k) Blut (Citrat-).

Außerdem setzten wir noch mehrere Röhrchen von Emulsionen, die mit Leitungswasser bereitet waren, zur Kontrolle an, und füllten hier Leitungswasser (l) und 2 proz. Kochsalzlösung (m) auf.

[1]) *Fehling*, Neues Handwörterbuch der Chemie Bd. II, S. 273. 1875.

Alle Röhrchen wurden bei 37° im Brutschrank gehalten und 12-stündlich kontrolliert. — Es zeigte sich nun, daß 1 und m schon nach 24 Stunden fast völlig entmischt waren, was ja unseren Erwartungen entsprach. Von den übrigen zeigten nur d und f beginnende Entmischung nach 24 Stunden, die sich in den nächsten 4 Tagen langsam verstärkte und nach 5 Tagen bei beiden Röhrchen zu etwa $^2/_3$ Auflösung führte. Alle übrigen Reagensgläser zeigten in den ersten 5 Tagen keinerlei Entmischungserscheinungen. Erst nach 10 Tagen entmischte sich c etwas, während die übrigen auch weiterhin beständig blieben.

Aus dieser Reihe konnte gefolgert werden, daß die Entmischung im Tierkörper aller Wahrscheinlichkeit nach kein rein physikalisch-chemischer Vorgang sein kann, sondern daß hier *vitale* Kräfte entscheidend sind.

Es ergab sich damit zugleich die Unmöglichkeit, aus den Brutschrankversuchen bindende Schlüsse zu gewinnen. Andererseits aber mußten wir nun auf Grund dieser im ganzen negativen Versuche danach trachten, andere Emulgatoren zu suchen, die eine größere Resistenz gegenüber den vitalen Kräften gewährleisteten.

Es würde zuweit führen, die sehr große Zahl von Versuchen anzuführen, bei denen wir alle als Emulgatoren in Betracht kommenden Stoffe und Kombinationen solcher für unsere Zwecke prüften. Dabei haben wir erneut auch die Lösungsmittel und Variationen der kompakten Phase in Betracht gezogen. Als Resultat ergaben sich wichtige Gesichtspunkte für neue Salbengrundlagen und wesentliche theoretische Bereicherungen.

Wir verweisen bezüglich dieser Befunde auf unsere erste Mitteilung, die in der Gruppeneinteilung auch die neuentdeckten Emulgatoren aufweist.

Erwähnen möchten wir hier nur, daß wir auch an die Verwendung von Harz- und Gummistoffen, an Kombinationen mit antagonistisch wirkenden Substanzen, an Erhöhung der Konsistenz, an Zusatz etwa antifermentativ wirkender Chininlösung und dgl. gedacht und entsprechende Versuche durchgeführt haben.

Da zeigte es sich, daß es einige Mal wohl möglich war, auch im Tierkörper haltbare Emulsionen zu erzielen, doch verboten in diesen Fällen im Gewebe oder an Organen beobachtete Schädigungen eine praktische Verwendung.

Wir kehrten deshalb zu den *Cholesterinen* zurück.

Wenn man sich überlegt, warum die Lanolin-Emulsionen sich gegen Medikamente und im Tierkörper so überaus resistent verhalten, obgleich ihr wirksamer Stoff nach *Lifschütz* doch nur das von uns verwandte Metacholesterin darstellt, so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß auch noch andere Substanzen des Wollfettes bei

seiner Aufnahmefähigkeit und besonders seiner Resistenz gegen Entmischung von bestimmendem Einfluß sind. Bei der Durchprüfung der im Lanolin noch vorkommenden Stoffe fanden wir, daß wahrscheinlich der *Wachsgehalt* des Wollfettes für dessen bessere Eigenschaften verantwortlich gemacht werden mußte.

Wir versuchten daher zunächst durch Zusatz des uns am leichtesten zugänglichen gereinigten Bienenwachses (cera alba) die Cholesterin-Emulsionen vor Entmischung im Tierkörper zu schützen, und zwar setzten wir auf 5,0 ccm Olivenöl 0,5—1,0 g Wachs zu. Dabei ergab sich in der Tat, daß die Emulsionen im Tierkörper nunmehr weitgehend resistent waren. Leider aber war die hohe Konsistenz der Öl-Wachs-Emulsion beim Anreiben und Injizieren sehr hinderlich, ja machte es auch bei Erwärmen fast unmöglich.

Zudem konnten wir uns nicht entschließen, einen Körper von so komplexer, z. T. unbekannter Zusammensetzung, zur parenteralen Darreichung beim Menschen anzuwenden oder zu empfehlen.

Ein Ausweg fand sich aber hier in der Einführung eines wohl definierten, chemisch reinen Wachskörpers, den wir nach längerem Suchen im *Myricin*[1]) fanden. Der eigenen Darstellung wurden wir durch die Firma Schuchardt (Görlitz) enthoben, die diesen Körper chemisch rein liefert.

Wir haben nun in ausführlichen Versuchsreihen die Verhältnisse der Öl-Metacholesterin-Myricin-Emulsion geprüft. Es hat sich daraus ergeben, daß es für eine Emulsion neben den Emulgatoren noch wichtige Stoffe gibt, die zwar selbst nur wenig oder gar nicht emulgatorisch wirksam sind, die aber eine Schutzwirkung für den Emulgator ausüben. Wir möchten diese Substanzen *Schutzstoffe* benennen. Sie zeichnen sich durch hohe Oberflächenaktivität und ausgesprochene chemische Indifferenz aus. Sicher ist der Zusatz von Myricin nicht durch Erhöhung der Konsistenz der Emulsion wirksam, wie es nach den Vorversuchen mit Wachs scheinen möchte. Die Öl-Cholesterin-Myricin-Emulsionen waren vielmehr nur in geringem Maße konsistenter als die reinen Öl-Cholesterin-Emulsionen.

*In der Olivenöl-Metacholesterin-Myricin-Emulsion sehen wir eine ideale Möglichkeit gegeben, ein Depot wasserlöslicher Medikamente parenteral zu setzen*[2]).

Wir finden hier die von uns aufgestellten Forderungen in *jeder* Beziehung erfüllt: chemisch bekannte, sterilisierbare, resorbierbare, ungiftige, reine Körper, Möglichkeit der Regulierbarkeit der Ent-

---

[1]) Myricin ist Palmitinsäure-Myricylester ($C_{15}H_{31}COOC_{30}H_{61}$). Sowohl Palmitinsäure als auch Myricylalkohol sind relativ völlig ungiftige Substanzen.

[2]) Diese Emulsionskombination, sowie die übrigen in dieser Arbeit erwähnten neuen Verfahren sind von uns zum D.R.P. angemeldet worden.

mischung je nach Zusatz des Schutzstoffes, Indifferenz gegen den Organismus als auch gegen die Medikamente, Haltbarkeit usw.

Daß das *Myricin* in der Tat die Bezeichnung eines *Schutzstoffes* verdient, das beweisen uns in erster Linie die Versuche, bei denen wir hochprozentige, medikamentöse Lösungen an Stelle des Aqu. dest. verwandten. Während bei der Metacholesterin-Öl-Emulsion, wie schon oben betont, bereits das Leitungswasser die Haltbarkeit der Emulsion in Frage stellte, gelingt es jetzt, 50% Milchzuckerlösung, 50% Natrium-Glykokollphosphatlösung, gesättigte Yatrenlösung, konzentrierte Insulinlösung usw. ohne jede Gefahr für die Güte der Emulsion in Mengen von 300 und mehr Prozent zuzugeben. Lange Beobachtungen im Brutschrank und wochenlange Versuche am Tier haben dies völlig sichergestellt.

Da wir bisher gezwungen waren, uns das Metacholesterin selbst herzustellen, und daher nur über relativ geringe Mengen verfügen konnten, sind unsere Erfahrungen am *Menschen* noch sehr gering. Es steht aber in dieser Beziehung nichts mehr im Wege, da wir in eingehenden Tierversuchen sowohl die Ausscheidungsverhältnisse als auch die Frage der Resorption und Gefahrlosigkeit eingehend geprüft haben.

Von den *Bedenken*, die der Anwendung unseres Emulsionsgemisches entgegenstehen und deren wir uns selbst bei allen unseren Versuchen stets bewußt gewesen sind, kommt einmal die Emboliegefahr in Betracht. Diese ist aber aus Gründen der Konsistenz wohl wesentlich geringer als wie bei jeder einfachen Campherölinjektion. Zum anderen wäre die mögliche Schädigung durch das Vehikel zu betrachten. Dazu ist aber zu sagen, daß bei unserer Emulsion das Vehikel einen viel geringeren Prozentsatz ausmacht (ca. 25%) als beim Ol. camph. forte, wo das Öl über 80 Gewichtsprozent darstellt. Der Unterschied besteht indes in der Gegenwart von noch 2 Substanzen, die aber einmal, wie schon betont, praktisch völlig ungiftig sind und dann nur in den kleinen Mengen von ca. 1,5%, resp. 3% der Emulsionsmenge vorhanden sind.

Nachdem die Frage der Haltbarkeit der Emulsionen im Tierkörper gelöst war, schien es uns noch besonders wichtig, im genauen *Stoffwechselversuch* festzustellen, wie weit wirklich eine gleichmäßige und kontinuierliche Abgabe des Arzneistoffes erzielt wird.

Einen originellen, aber groben Versuch konnten wir schon an der Maus in folgender einfacher Weise durchführen: Gibt man nämlich subcutan einer Maus 1,0 ccm unserer Emulsion, die 300% Methylenblaulösung 1 : 100 enthält, so hält die Farbstoffausscheidung wochenlang in etwa gleicher Stärke an. Man kann das sehr leicht dadurch prüfen, daß man täglich den Boden des Käfigs mit einem neuen Stück weißen Fließpapiers bedeckt, das den Urin ansaugt und seine Farbe behält. Einige Vorsichtsmaßregeln, wie Bedecken des Papiers mit einem Drahtgeflecht, sichern diesen Versuch in einwandfreier Weise.

Eine genaue Erfassung der Ausscheidungsversuche war am Hund und Kaninchen im Stoffwechselkäfig möglich.

Als Testobjekt schien der *Milchzucker* besonders geeignet, von dem *Voit*[1]) nachgewiesen hat, daß er quantitativ ausgeschieden wird, was *Klapp*[2]) bei seinen bekannten Versuchen bestätigen konnte. *Klapp* konnte zeigen, daß nach subcutaner Injektion von 30,0 ccm einer 9,2% Milchzuckerlösung unter die Rückenhaut eines Hundes nach ca. 5 Stunden der Milchzucker quantitativ durch den Urin ausgeschieden ist (s. Abb. 3).

Wir haben des Interesses halber auch die Kurve mit Resorptionsverzögerung durch Adrenalin eingefügt, um zu zeigen, wie gering der resorptionsverzögernde Effekt mit dem Adrenalin und den anderen bekannten Mitteln (Kälte, Hochlagerung, Anämie usw.) ist.

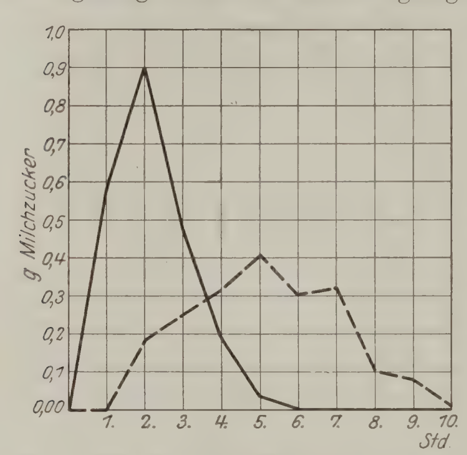



Abb. 3. Milchzuckerausscheidungskurve nach subcutaner Injektion von 30 ccm 9,2%iger Milchzuckerlösung ohne u. mit (gestrichelt) Zusatz von 10 Tropfen Adrenalin. (Nach *R. Klapp*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 71, S. 197. Kurve 7.)

Gibt man Milchzuckerlösungen höher prozentig, etwa 25%, nur in Mengen von etwa 10 ccm subcutan, so treten, wie *Klapp* in einem Selbstversuch feststellen konnte, schwere Nebenerscheinungen (Schüttelfrost, phlegmonöse Entzündung) auf. Wir konnten indessen zur Bereitung unserer Emulsion ohne Bedenken 50% Milchzuckerlösung verwenden, da die langsame Abgabe die Entstehung größerer Konzentrationen mit Sicherheit unterband. Um gleichzeitig die Frage der Organwirkung zu studieren, gaben wir unserem 10,0 kg schweren Versuchshund 150 ccm der nachstehend erwähnten Emulsion in Portionen von ca. 5 ccm subcutan verteilt. Gleichzeitig wurden 2 Kaninchen (à 1600 g) je 50 ccm derselben Emulsion in ebensolchen Portionen appliziert und beide zusammen in einem zweiten Stoffwechselkäfig untergebracht.

Zur Bereitung der genannten Emulsion verwandten wir 70,0 ccm ol. oliv. sterilis., dem bei leichtem Erwärmen 10,0 g Myricin zugeschmol-

[1]) *Voit*, Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subcutaner Injektion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58**, 523.

[2]) *Klapp*, Über parenchymatöse Resorption. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **47**, 86; Über Bauchfellresorption. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **10**, Heft 1 u. 2; Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der Adrenalinpräparate. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **71**.

zen wurden. Mit Hilfe von 4,2 g Metacholesterin wurden dem Ölwachsgemisch 210 ccm einer Lösung zugesetzt, die 80 g reinen Milchzucker enthielt, so daß 50 ccm der Emulsion etwa 15,1 g Milchzucker entsprachen.

Die genaue Verfolgung der täglichen Milchzuckerausscheidung ergab folgende Kurven (s. Abb. 4 und 5). Sie zeigen deutlich, daß eine ganz erhebliche Ausscheidungsverlangsamung vorliegt, die, von kleinen Schwankungen abgesehen, ein ziemlich gleichmäßiges und kontinuierliches Ausscheidungsverhältnis darbietet.

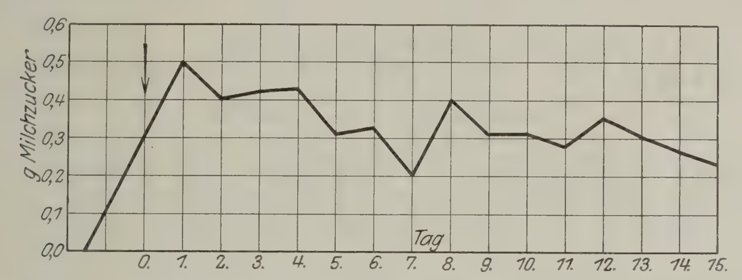



Abb. 4. Milchzuckerausscheidungskurve nach Injektion von 45,3 g Milchzucker als Depot beim Hunde. Der Pfeil deutet die Injektion an.

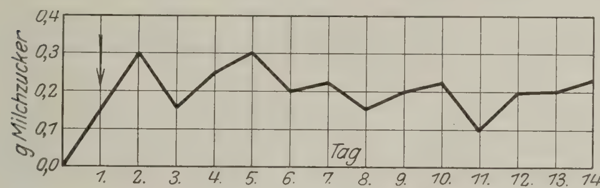



Abb. 5. Milchzuckerausscheidungskurve nach Injektion von 30,2 g Milchzucker als Depot bei 2 Kaninchen.

Wir konnten in mehreren weiteren Versuchen diese Ergebnisse völlig bestätigen. Von besonderem Interesse war uns dabei die Feststellung, daß die gleichen Emulsionen *auch bei verschiedenen Tieren und in verschiedenen Mengen appliziert etwa die gleichen quantitativen Ausscheidungsverhältnisse* (abgesehen von den ersten Tagen täglich ca. 1% der Emulsion) ergaben, was ja für die Übertragung auf das therapeutische Gebiet von großer Wichtigkeit ist.

Wir möchten nicht verfehlen, darauf hinzuweisen, daß wir die gleichmäßige Ausscheidung weit länger verfolgen konnten, als die Kurven anzeigen. Außer dem Milchzucker verwandten wir besonders Jodkalilösungen bei unseren Emulsionsdepots, da sich ja Jodsalze sehr für Ausscheidungsversuche eignen und auch in kleinen Mengen colorimetrisch exakt erfaßt werden können. Es sei daher noch eine Jodausscheidungskurve angefügt von einem Hunde, den wir über 6 Wochen beobachten konnten, und der in dieser Zeit dauernd etwa die gleiche Jodmenge täglich ausschied (Abb. 6).

Irgendwelche üblen Nebenerscheinungen von seiten der Depots

haben wir bei unseren Tieren nie erlebt. Wir sind allerdings bei den Injektionen peinlichst aseptisch vorgegangen.

Um sicher zu gehen, haben wir doch bei einigen Versuchstieren die parenchymatösen Organe (Milz, Niere, Leber) makroskopisch und histologisch untersucht, ohne jedoch dabei irgendwelche pathologischen Veränderungen zu finden.

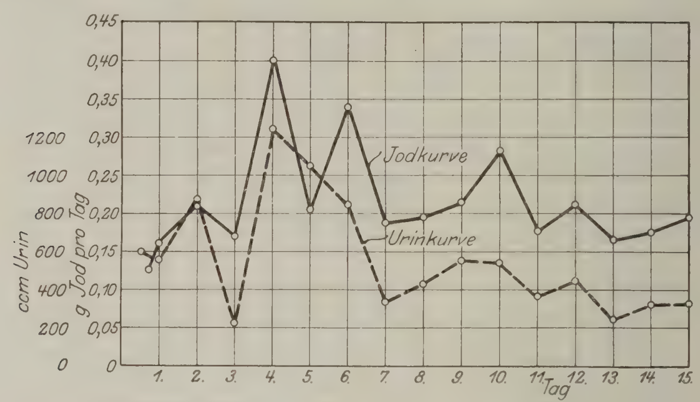



**Abb. 6. Jodausscheidungskurve (neben Urinkurve) nach Injektion von 22,8 g Kaliumjodid (KJ) als Depot beim Hund (18,0 kg, ♂). Die 115 ccm Emulsion wurden an 7 Stellen verteilt.**

Stellt man sich vor, daß wir an Stelle der hochprozentigen Milchzuckerlösung der Emulsion *Insulin* beigemengt hätten, so wäre, gleiche Abgabe vorausgesetzt, eine mindestens über Wochen sich erstreckende gleichmäßige Insulinbereitstellung gewährleistet, die a priori in der richtigen Dosierung je nach Schwere des Falles berechnet, jede weitere Insulinapplikation erübrigen würde.

Sinngemäß kann man die Anwendung des Emulsionsdepots auf das ganze Gebiet der endokrinen Therapie ausdehnen, wobei wir besonders an den *Morbus Addison* erinnern möchten, bei dem schon viele Autoren darauf hingewiesen haben, daß unsere bisherigen Behandlungsmethoden deshalb völlig versagen, weil es eben nicht gelingt, dem Körper dauernd kleinste Adrenalinmengen zur Verfügung zu stellen.

Als weitere Indikationsgebiete möchten wir an die Dauerwirkung kleiner Chinindosen und verwandter Präparate erinnern und schließlich an das große Gebiet der *lokalen* Dauerwirkung etwa von Reizstoffen, die für wasserlösliche beliebige Medikamente im Gewebe auf andere Weise nicht zu lösen ist.

Natürlich bedarf dies ganze therapeutische Neuland noch langer weiterer Bearbeitung, besonders auch rein technischer Fragen, ehe es für die allgemeine Therapie brauchbar ist. Doch ist seine experimentelle Verwendbarkeit heute schon sichergestellt.

*Das Problem der parenteralen Depots wasserlöslicher Substanzen (Medikamente) kann auf Grund unserer Arbeiten im Prinzip als gelöst betrachtet werden.*

# Zur Frage der peroralen Insulindarreichung.

Von

**Dr. Hermann Bernhardt,**

Assistent der I. Medizinischen Universitätsklinik der Charité-Berlin. (Direktor: Geh. Rat *His*)

und

**Dr. Clauss Burkart Strauch,**

Assistent der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité-Berlin. (Direktor: Geh. Rat *Hildebrand.*)

*(Eingegangen am 30. Juli 1926.)*

Bei der großen Ausdehnung, die heute die Insulintherapie gewonnen hat, ist die Tatsache, daß es nur parenteral mit Sicherheit wirksam ist, immer störender empfunden worden. Bei gewissen äußeren Verhältnissen, wo das häufige Aufsuchen des Arztes Schwierigkeiten macht (Landreisen), ist es einfach praktisch unmöglich, die Behandlung durchzuführen.

Es ist daher verständlich, daß man immer wieder versucht hat, Insulin auf anderem Wege zuzuführen.

Die ziemlich reichhaltige *Literatur* zeigt, daß man den *Ort* der Applikation, als auch die *Form* der Darreichung in jeder gegebenen Möglichkeit variiert hat, um Resorption zu erreichen. Neben Versuchen am Tier (Kaninchen, Hund) sind alle Möglichkeiten auch klinisch weitgehend erprobt worden.

Da deutsche Arbeiten über dies praktisch doch sehr wichtige Gebiet nur in sehr geringer Zahl vorliegen, erscheint es berechtigt, eine kurze Übersicht über die bisherigen (meist amerikanischen) Arbeiten zu geben.

Daß alle gebräuchlichen Insulinpräparate *per os* (stomachal, duodenal, enteral) unwirksam sind, ist heute allgemein anerkannt. Besonders ungünstig scheinen die Verhältnisse bei älteren Leuten zu liegen, während Kinder relativ leichter reagieren (*Gjertz*).

Die Frage, wie weit sie *rectal* zur Wirkung gelangen, hat verschiedene Beantwortung gefunden. Die Mehrzahl der Autoren lehnt auch diese Form als völlig unsicher ab (*H. Thatcher*, *Sandström* u. a.). Einige allerdings (*Deusch*, sowie *Peskind, Rogoff* und *Stewart*) sahen günstigeres. Auffallend war der negative Ausfall der Versuche beim Hund gegenüber den positiven beim Menschen und Kaninchen.

Relativ erfolgreich waren die Versuche der *sublingualen* und *percutanen* Insulinapplikation. *Wallgreen* konnte mit Insulin-Lanolin-Salben bei Kindern regelmäßige Effekte erzielen, allerdings bei 10facher Dosis. Ähnliches erzielte vor ihm *Telfer*. Bei Erwachsenen war die

Methode unsicherer. Die perlinguale Methode, die auf *Mendel, Wittgenstein* und *Wolffenstein* und fast gleichzeitig *L. Blum* zurückgeht, gibt bei Innehaltung bestimmter Kautelen (festes, feinverteiltes Insulin, am besten das Chlorhydrat, das möglichst lange und möglichst innig mit der resorbierenden Schleimhaut in Verbindung zu bringen ist) relativ sichere Resultate. Es wird etwa die 3- bis 5fache Dosis benötigt.

Bei feinster Zerstäubung gelingt es auch durch *Inhalation* Insulinwirkung bei etwa 100facher Dosis sicher zu erreichen (*Robitschek*).

Unter den *Zusätzen*, die bei peroraler Gabe die Insulinresorption erleichtern sollten, steht in erster Linie der *Alkohol*. Daneben wurden Salzsäure, Natronlauge, Atropin usw. versucht.

Sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen zeigte sich, daß es auch durch diese Zusatze nicht gelingt, die Insulinresorption so weit zu sichern, daß eine therapeutische Anwendbarkeit gegeben erscheint.

Der Alkoholzusatz wird von der Mehrzahl der Autoren bei stomachaler Darreichung wirkungslos gefunden (*Murlin*, *Sutter*, *Allen* und *Piper*) *Thatcher* usw.). Einige kommen zu wechselnden Resultaten (*Levy* und *Cordier*, *Harrison* usw.). Relativ günstiges sahen nur *Winter* und *Salén*, von denen der letztere besonders noch den Atropinzusatz empfiehlt. Duodenal scheint der Alkoholzusatz etwas regelmäßiger zu wirken (*Murlin* und Mitarbeiter).

0,1—0,2 proz. Salzsäurelösung scheint sowohl stomachal wie duodenal dem Alkoholzusatz etwas überlegen zu sein. Dagegen werden Alkalien (Natronlauge, Natron bicarb. usw.) fest eindeutig abgelehnt. Mit Salol überzogene Insulin-Gelatine-Kapseln oder besonders präparierte Tabletten, die sich im Magen nicht lösen, zeigten mitunter auch einige Wirkung (*Murlin* usw. a. a. O.).

Die eben angeführte Literatur macht keinen Anspruche auf Vollständigkeit. Es liegen noch viele rein berichtende Mitteilungen z. T. in anderen Insulinarbeiten verstreut vor.

Wichtiger erscheint es vielmehr, den Arbeiten nachzugehen, die versucht haben, die *Ursache der Unwirksamkeit* in den einzelnen Fällen festzustellen und, wenn möglich, zu beheben.

In dieser Richtung gab ja schon die Geschichte der Entdeckung des Insulins gewissen Aufschluß über die Natur der vorhandenen feindlichen Kräfte. Bekanntlich beruht ja die große Entdeckung von *Banting* und *Best* in erster Linie auf der Erkenntnis, daß für das Versagen aller bisherigen Pankreasextrakte vor allem die Gegenwart des tryptischen Ferments verantwortlich gemacht werden mußte. Seine Ausschaltung, die, wie wir heute wissen, auf verschiedenem Wege erzielt werden kann, ergab erst die Möglichkeit, wirksame Präparate zu erhalten. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, hat man in der Tat schon sehr frühzeitig das ganze Problem der peroralen Insulinapplikation mit dem *Pepsin*

und *Trypsin* in Zusammenhang gebracht (*Ebstein* und *Rosental*, *Scott*, *Ebstein*, *Brand* und *Sandberg* u. a.).

In diesen Untersuchungen konnte eingehend gezeigt werden, daß sowohl Pepsin wie auch Trypsin bei geeigneter $p_H$ fast momentan zur Inaktivierung des Insulins führt. Es gelingt zwar meist, durch bestimmte Einwirkung das Insulin zu reaktivieren, doch hat dies praktisch keine Bedeutung, da die Methoden nicht für den Darmkanal in Betracht kommen.

Auf der Erkenntnis der Schädigung des Insulins durch die Fermente fußend, hat man dem Insulin schützende Substanzen zugesetzt. Hierher gehören die schon oben erwähnten Alkalien, die das Pepsin inaktivieren sollen. Bei duodenaler Darreichung wirkt verdünnte Salzsäure in gleicher Richtung. Bei der rectalen Applikation haben *Deusch* u. a. den Zusatz von Serum und Blut als Träger eines antitryptischen Fermentes versucht. — Alle diese Bemühungen sind fast ganz ergebnislos gewesen, bei der rectalen Methode ergab sich sogar absolut kein Unterschied durch den Zusatz.

Ob neben der fermentativen Inaktivierung noch andere Chemismen (etwa Reduktionsvorgänge durch Wasserstoff, wie *Allen* und *Murlin* in einer neueren Arbeit diskutieren) eine Rolle spielen, ist noch nicht entschieden.

Daß diese Inaktivierung nicht nur die fertigen Insulinpräparate, sondern auch das *Rohinsulin* und zum Teil sogar die ersten Extrakte, wenn auch oft in geringerem Grade, betrifft, hat *Torrey* in einer eingehenden Arbeit gezeigt. Günstiges sah er vom frischen wässerigen Schweinepankreasextrakt, völlige Wirkungslosigkeit zeigten alle Extrakte und Präparate, die mit Alkohol und Äther behandelt worden waren. Es müssen nach seiner Meinung 2 Komponenten vorhanden sein, wenn Insulin per os zum Erfolg führen soll. Der eine von diesen wird sehr leicht durch Alkohol und Äther zerstört. Peroral wirksame Extrakte rufen im Reagensglasversuch stets deutliche Glykolyse hervor. — Auch andere Autoren machen darauf aufmerksam, daß das Rohinsulin unter den gleichen Bedingungen peroral etwas besser wirke als die fertigen Präparate, besonders wenn man ihm 0,1% Salzsäure zusetzt.

*Frische Pankreassubstanz* (Ochsen, Schafe, Schweine) scheint per os ziemlich regelmäßig seine Wirksamkeit zu behalten. Es gelang *Hollins* sogar, schwere Diabetiker mit täglicher Zufuhr eines Eßlöffels dieser Substanz zuckerfrei zu machen. Die Schwierigkeit, frische Pankreassubstanz zu beschaffen, hindert naturgemäß allgemeine Anwendung dieser Methode; auch liegen noch keine Nachprüfungen vor.

Einen ganz anderen Weg haben nun *Maxwell*, *Blatherwick* und *Sansum* beschritten, die bei dem gewöhnlichen Insulin per os gar keine Wirkung sahen. Es gelang diesen Autoren aber, aus Pankreas in sehr geringer Menge (aus 1,7 kg Pankreas 3 klinische Einheiten) eine Sub-

stanz zu gewinnen, die in wässeriger Lösung per os gegeben eine typische Blutzuckersenkung hervorrief. Die Verfasser glauben, daß die wechselnden Berichte der Literatur über die Wirkung der peroralen Insulingaben sich so erklären, daß es eben darauf ankommt, ob man ein Insulinpräparat nimmt, das zufällig diese wasserlösliche resistente Komponente enthält. Diese Substanz ist nach ihren Angaben in saurem 96 proz. Alkohol löslich, wird aber in alkalischem Milieu (bei $p_H$ größer als 6) niedergeschlagen.

Die Übersicht der angegebenen Literatur erlaubt folgende *Schlußfolgerungen:*

Außer der bekannten parenteralen Darreichung des Insulins ist es möglich, einigermaßen sichere Wirkung zu erzielen, wenn man größere Insulindosen, percutan, sublingual oder sehr große Dosen durch Inhalation gibt. Eine exakte Dosierung ist allerdings auch bei diesen Verfahren nicht möglich und Versager ziemlich häufig.

Die perorale (stomachale, duodenale, enterale) und rectale Applikation muß trotz der vielen Versuche im ganzen als wirkungslos bezeichnet werden. Am ehesten scheinen kleine Salzsäuremengen und 8—20 proz. Alkohol (besonders duodenal) als Beigabe eine gewisse Resorption und Wirkung zu ermöglichen.

Das Haupthindernis bei peroraler usw. Zufuhr kommt sicher den Verdauungsfermenten zu, deren Umgehung bisher nicht gelungen ist. Es besteht die Möglichkeit, daß es eine resistente, allerdings in sehr geringer Menge vorhandene Insulinkomponente gibt.

Eine *nochmalige Prüfung* dieser ganzen Verhältnisse ergab sich für uns aus der Möglichkeit, ein wasserlösliches Medikament durch ölige Einhüllung in der Form einer Wasser-Öl-Emulsion (s. a. a. O.) vor fermentativem Angriff im oberen Magendarmtraktus zu schützen.

Die Frage der peroralen Insulindarreichung war für uns um so brennender, weil eine praktische Lösung in dieser Richtung die Indikationsstellung unserer Depotmethode (s. a. a. O.) wesentlich beeinflußt hätte.

Abgesehen von diesen aus unseren bisherigen eigenen Arbeiten entspringenden Gründen erschienen uns 2 wichtige Fragen auf dem Gebiet der peroralen Insulindarreichung sehr zu Unrecht vernachlässigt zu sein. Einmal war dies die Würdigung der Leberfunktion, die, wie andere Beispiele lehren, sehr oft den Unterschied zwischen enteraler und parenteraler Resorption erklärt, und zum anderen die Frage: „Wie verhält es sich überhaupt mit der Resorption des nicht inaktivierten resp. zerstörten Insulins?“ — Betreffs der Resorptionsfrage kann ja als bekanntes Beispiel das Magnesium Erwähnung finden, bei dem es nicht gelingt, wesentliche Resorption aus dem Magendarmkanal zu erreichen.

Zur *Methodik* möchten wir vorausschicken, daß wir in der Hauptsache mit Kaninchenexperimenten gearbeitet, einige Fragestellungen allerdings auch klinisch geprüft haben.

Dem Kaninchen führten wir das Insulin durch Einspritzung in Magen oder Darm nach *Laparotomie* zu. Wie wir nachträglich fanden, sind in dieser Weise schon *Hachen* und *Mills* vorgegangen. Genau wie die genannten Autoren zeigte sich uns bald, daß die dabei nötige Äthernarkose die Übersicht über die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß sie eine ziemlich starke Hyperglykämie hervorruft. (Der Blutzucker wurde nach *Michaelis* oder nach *Hagedorn-Jensen* bestimmt.)

Diese Hyperglykämie nach Äther, Chloroform und Chloralhydrat ist schon lange bekannt. Wir verweisen u. a. auf die Arbeit von *Mauriac* und *Aubertin.* Wir umgingen sehr bald diese Störung durch Anwendung von *Lokalanästhesie.* Dabei wurden jedesmal genau 10,0 ccm einer 1 proz. Lösung von Novocain ohne Adrenalinzusatz verwandt. Diese Technik bewährte sich sehr gut.

Auch bei den Kontrolltieren wurde in jedem Falle, um ganz gleiche Verhältnisse zu schaffen, in Lokalanästhesie laparotomiert, einige Zeit Darm vorgelagert und dann der Leib wieder geschlossen.

Im ganzen verfügen wir über 41 Versuche in 12 verschiedenen Anordnungen, ohne dabei die Kontrollen zu rechnen.

Von Insulinpräparaten kam Insulin „*Wellcome*“, Insulin „*Kahlbaum*“ und Insulin „*Sandoz*“ zur Anwendung. Der weitaus größte Teil der Versuche wurde mit dem letzteren Präparat durchgeführt, das uns in größeren Mengen von der Firma *Sandoz* in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurde. Es hat sich uns stets als ein sehr zuverlässiges Präparat bewiesen, das durchaus den ausländischen Fabrikaten an die Seite gestellt werden kann.

Trotz der Güte und Zuverlässigkeit des Präparates haben wir es nicht unterlassen, jedesmal einen Parallelversuch mit subcutaner Gabe von 5—10 Einheiten am nüchternen Kaninchen durchzuführen, der stets in 2—3 Stunden zu einer erheblichen Blutzuckererniedrigung mit typischen hypoglykämischen Krampfanfällen führte. Grundsätzlich wurde mit mindestens 14 Stunden nüchternen Kaninchen gearbeitet.

Die orientierenden *Vorversuche* bestanden darin, daß wir zunächst die fertigen Insulinpräparate in Mengen von 50—100 Einheiten nach der Laparotomie in den Magen, bzw. Dünn- oder Dickdarm injizierten. Es kam dabei in einigen Fällen zu einer geringen Blutzuckersenkung, trotz der großen Dosis aber nie zu stärkerem Absinken oder gar zu einem hypoglykämischen Schock.

Als Nebenerscheinung seien die starken, sehr lästigen *Durchfälle* erwähnt, die nach Injektion des Insulins in Dick- oder Dünndarm auftraten. Diese Durchfälle mußten natürlich auch die Resorption des Insulins wesentlich einschränken und erschweren.

In einer 2. Versuchsreihe banden wir daher eine Darmschlinge in Länge von ca. 15 cm unter sorgfältiger Schonung der Gefäße ab und injizierten in diese doppelseitig blinde Schlinge. Auch bei diesem Vorgehen kam es trotz der großen Insulindosen von 100 Einheiten zu keiner stärkeren Wirkung.

Bei einem einzigen Versuche (Kaninchen Nr. 17, weiblich, 1500 g) kam es nach Injektion von 60 Einheiten Insulin „*Sandoz*" in die abgebundene distale Hälfte des Appendix nach 6 Stunden zu schweren Krämpfen, die trotz Traubenzuckerinjektion zum Tode führten.

Um das unphysiologische Abbinden einer Darmschlinge zu vermeiden, setzten wir zunächst dem Insulin einen Schleimstoff (Tragacant) zu, der geeignet schien, die Durchfälle zu verhüten. Diese Insulintragacantschleime gaben wir in Dosen bis zu 175 Einheiten Insulin in den Darm. In der Tat fielen jetzt die Durchfälle fort, doch kam es auch hier zu keinerlei stärkeren Insulinwirkungen.

Wir gingen nun daran, das Insulin in guten haltbaren Wasser-Öl-Emulsionen in den Magen und Darm zu geben. Zur Herstellung der Emulsionen verwandten wir Metacholesterin, Öl, Paraffinöl, z. T. auch Adeps lanae in der von uns am anderen Ort beschriebenen Weise. Auch diese Emulsionen, denen wir bis zu 200 Einheiten Insulin einverleibten und die wir z. T. in kleineren Mengen verteilt in den Darm applizierten, zeigten keinen nennenswerten Erfolg: einige Tiere reagierten mit minimalen Blutzuckerschwankungen, andere blieben unbeeinflußt.

Diese Schwierigkeiten, die uns z. T. unerwartet kamen, veranlaßten uns, die gesamten physiologischen Verhältnisse mit in Betracht zu ziehen und führten uns zu den schon oben angegebenen 2 Hauptfragen, von denen wir zunächst die Rolle der *Leber* zu klären versuchten. Zu diesem Zweck gaben wir das Insulin in Dosen von 5—20 Einheiten intravenös in einen kleinen Ast der Vena mesaraica, was bei mageren Tieren sehr leicht gelingt. Gleichzeitig gaben wir Kontrolltieren dieselben Dosen in eine Ohrvene. Abgesehen von den ziemlich großen individuellen Unterschieden bei den Kaninchen, die wir dadurch auf ein Minimum reduzierten, daß wir am gleichen Tier beide Versuche im Abstand von mehreren Tagen hintereinander machten, zeigte sich durchaus das gleiche Wirkungsbild. Eine irgendwie erhebliche hemmende Leberwirkung konnte dadurch mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Es blieb nun noch die Frage der *Resorption* offen. Eine einwandfreie Lösung schien hier nur möglich, wenn es gelang, die Verdauungsfermente in ihrer Wirkung auszuschließen. Es schien außerdem ratsam, im kotfreien Darmgebiet zu arbeiten.

In einfacher Weise erreichten wir beide Bedingungen dadurch, daß wir eine vorgelagerte Dünndarmschlinge in einer Länge von ca. 25—30 cm unter Schonung der Gefäße beiderseits zubanden und diesen Blindgang

nun unter Einbindung je eines Gummirohres nahe der Enden gründlichst mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung (ca. 500 ccm jedesmal) reinspülten. Zum Schluß wurde das Wasser durch Ausstreichen entfernt und die Schlauchstellen, nach Entfernung der Schläuche, dicht verschlossen. In diesen reingewaschenen, vom übrigen Darm völlig ausgeschalteten Darmabschnitt injizierten wir nun 5 ccm = 100 Einheiten Insulin unter peinlichstem Verschluß der Injektionsstelle. Im Kontrollversuch wurde die gleiche Insulinmenge in eine nicht gereinigte, gleich lang abgebundene Darmschlinge gegeben.

Nach $3^1/_2$ Stunden waren beide Tiere noch vollständig normal. Sie wurden jetzt relaparotomiert, und aus den abgebundenen Darmabschnitten wurde möglichst die gesamte enthaltene Flüssigkeit herausgezogen. Wir erhielten bei beiden Tieren ca. 4 ccm einer ziemlich trüben Flüssigkeit, der beim Kontrolltier deutlich Kotteile beigemengt waren.

Die erhaltenen beiden Mengen von 4 ccm wurden sofort je einem anderen Kaninchen (je 1800 g schwer) subcutan appliziert. Die 4 Tiere wurden nun weiter beobachtet.

Nach 1 Stunde 55 Min. bekam das Tier, das die 4 ccm aus dem gespülten Darmabschnitt subcutan erhalten hatte, starke Blutzuckersenkung (von 0,12 auf 0,042) und typische schwere Krämpfe, aus denen es nur durch Gaben von 1 mg Adrenalin und 20 ccm 10 proz. Traubenzuckerlösung gerettet werden konnte.

Die übrigen 3 Tiere zeigten keinerlei schwere Insulinwirkung. Die beiden Ileustiere wurden nach 48 Stunden getötet.

Bei 2 weiteren Tieren gaben wir ebenfalls je 100 Einheiten Insulin in den wie oben gespülten Darmabschnitt und studierten die Wirkung, ohne die Versuche durch Wiederentnahme des Insulins zu unterbrechen. Auch hier machten wir wiederum einen Kontrollversuch mit ungereinigtem Darm.

Während das Kontrolltier keinerlei Insulinwirkung zeigte, trat bei den beiden anderen nach 12 resp. 14 Stunden das typische Bild schwerer Hypoglykämie auf, das zum Exitus führte. Daß der erzeugte Ileus keinen Zusammenhang mit dem Tode hatte, ergibt sich daraus, daß die 6 anderen in gleicher Weise operierten Tiere bis zu ihrer Tötung (nach 48 Stunden) keinerlei Schwächung zeigten.

Bei den 2 letztgenannten Tieren ist *zum erstenmal* in *klarer Weise beim Kaninchen der Versuch gelungen, durch intestinale Resorption von Insulin den Tod herbeizuführen.*

Die beiden letzten Versuche gestatten auch rückblickend den oben erwähnten Appendixversuch in seinem Chemismus zu klären: Zufällig wird wohl bei diesem Kaninchen im untersten Appendixabschnitt keinerlei tryptisches Ferment gewesen sein, so daß die gleichen Verhältnisse vorlagen wie im ausgewaschenen Darm.

Es ist noch nötig, den Einwand zu entkräften, daß etwa mit unserer Methodik die normalen Resorptionsverhältnisse des Darmes beeinträchtigt wurden. Zur Prüfung der Resorptionsfähigkeit der ausgewaschenen isolierten Schlinge verwandten wir *Adrenalin*. In Vorversuchen hatten wir die tödliche Dosis beim ca. 2 kg schweren Kaninchen subcutan zwischen 5 und 6 ccm der $1^0/_{00}$-Lösung gefunden. Bei unseren Nachprüfungen gaben wir die doppelte tödliche Dosis gleich 12 ccm derart, daß wir diese Menge bei einem Tier in den ausgewaschenen, abgebundenen Darmabschnitt gaben, bei dem Kontrolltier dagegen subcutan injizierten. Beide Tiere starben ca. 25 Min. nach der Injektion, ein Beweis, daß die Darmresorption bei unserer Versuchsanordnung ungestört war (siehe auch *Von der Lingen and Macht*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 20, 1923) — Wir verwandten das Adrenalin, da es bekanntlich ebenfalls enteral sehr schwer zur Wirkung zu bringen ist und öfter in dieser Beziehung direkt mit dem Insulin zusammen genannt wird.

Schließlich versuchten wir in Nachprüfung oben angegebener Arbeiten, das Insulin mit Zusatz von *alkoholischen* Lösungen peroral wirksam zu machen. Im Gegensatz zu anderen Autoren verwandten wir höher prozentigen (60%) Alkohol, in dem wir festes Insulin „*Kahlbaum*“ (und zwar jedesmal 100 Einheiten in 11 ccm) lösten. Um auch die Resorption des Mundes, Rachens und der Speiseröhre auszunützen, brachten wir den Tieren das Insulin ganz langsam bei. Wir benutzten dazu das von *C. B. Strauch* a. a. O. beschriebene Verfahren, das die Kaninchen an einem auf eine Rekordspritze gesetztem dünnen Schlauch so lange unter Schluckbewegungen kauen läßt, bis gleichzeitig durch den Schlauch der Inhalt der Spritze entleert ist. Trotz dieser Maßregeln und trotz Anwendung großer Dosen blieb jeder Erfolg aus. — Wir können die in der Literatur berichteten negativen Ergebnisse der peroralen Alkohol-Insulinversuche nur bestätigen. Insonderheit scheinen, was schon *Thatcher* betonte, große Dosen keinerlei Unterschiede gegen kleinere zu geben.

Überblicken wir unsere Versuche, so sehen wir in ihnen eine Bestätigung der Hindernisse, die der wirksamen peroralen Applikation von Insulin entgegenstehen. Zwar ist es uns gelungen, durch Ausschaltung der fermentativen Einflüsse auch vom Darm aus typische, folgenschwere Hypoglykämie beim Kaninchen zu erzeugen, doch geht der Wert dieser Feststellung nicht über das theoretische Interesse hinaus.

Neben dem schon bekannten störenden Einfluß der Darmfermente konnten wir als zweites schwerwiegendes Hindernis die *langsame Resorption* des Insulins durch die Darmschleimhaut feststellen. (Ausgeprägte Blutzuckersenkung nach 12—14 Stunden bei Darmresorption an Stelle

von 2—3 Stunden bei subcutaner Darreichung.) Selbst wenn es also gelänge, die Fermente völlig auszuschalten, würde dieser Faktor noch eine starke Beeinträchtigung bedeuten, weil das Insulin bei so langsamer Resorption zum großen Teil unresorbiert in den Dickdarm abtransportiert würde.

Bei diesen obwaltenden Schwierigkeiten scheint es mit den bisher vorliegenden Präparaten vor der Hand unmöglich, die parenterale Zufuhr zu umgehen. Dies war für uns der Anlaß, die Nachteile der parenteralen Darreichung auf einem anderen Wege wenigstens zu mindern.

Durch den Nachweis der Möglichkeit parenteraler Depots wässeriger Medikamente (wie des Insulins) glauben wir hierzu beigetragen zu haben.

---

## Literatur.

*Allen* u. *Murlin*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **22**, 492. 1925. — *Banting* and *Best*, Journ. of laborat a. clin. med. **7**, 464. 1922. — *Banting, Best, Collip, Macleod* and *Noble*, Americ. journ. of physiol. **62**. 1922. — *Bernhardt, H.* u. *C. B. Strauch*, Über Öl-Wasser- und Wasser-Öl-Emulsionen in ihrer Beziehung zur Medizin (dieses Heft ). — *Blum*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**. 1924. — *Blum*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **178**. 1924. — *Brand* u. *Sandberg*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **22**, 428. 1925. — *Deusch*, Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1925. — *Ebstein*, Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. **22**, Nr. 1. 1924. — *Ebstein* u. *Rosental*, Americ. journ. of physiol. **70**. 1924; **71**. 1924. — *Gjertz*, Acta med. scandinav. **61**, 295. 1925. — *Hachen* u. *Mills*, Americ. journ. of physiol. **65**, 395. 1923. — *Hagedorn* u. *Jensen*, Biochem. Zeitschr. **135**, 46. 1923. — *Harrison*, Brit. med. journ. 1923, Nr. 3286. S. 1204. — *Hollins*, Brit. med. journ. 1925, Nr. 3350, S. 503. — *Levy* u. *Cordier*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **92**, Nr. 4, S. 248. 1925. — *Maxwell, Blatherwick* and *Sansum*, Americ. journ. of physiol. **70**. 1924. — *Mendel, Wittgenstein* u. *Wolffenstein*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 234 u. 470. — *Mauriac* u. *Aubertin*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, Nr. 20. 1924. — *Michaelis*, Biochem. Zeitschr. **59**. 1914. — *Murlin* Endocrinology **7**, 519. 1923. — *Murlin, Sutter, Allen* u. *Piper*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **21**, 338. 1924. — *Murlin, Sutter, Allen* u. *Piper*, Endocrinology **8**, 331. 1924. — *Peskind, Rogoff* u. *Stewart*, Americ. journ. of physiol. **68**, 530. 1924. — *Robitschek*, Med. Klinik **21**. 1925. — *Salén*, Acta med. scandinav. **60**. 1924. — *Scott*, Journ. of biol. chemistr. **63**. 1925. — *Stenstroem*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**, Nr. 7. 1924. — *Strauch, C. B.*, Arch. f. klin. Med. **134**, Heft 1, S. 184. — *Strauch, C. B.* u. *H. Bernhardt*, Über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente (vorstehend). — *Telfer, S. V.*, Brit. med. journ. 1923, Nr. 3252, S. 715. — *Thatcher*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **21**, 368, 1924. — *Torrey*, Americ. journ. of electrotherapeut. a. radiol. **41**, Nr. 10. 1923. — *Wallgreen*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 10. — *Winter*, Journ. of physiol. **58**. 1923.

---

(Aus der Ersten Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. — Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *W. His.*)

# Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei der Acidose.

II. Mitteilung.

Von
**Hermann Bernhardt,**
Assistent der Klinik.

*(Eingegangen am 16. August 1926.)*

Wie schon in der ersten Mitteilung[1]) vor ca. 2 Jahren hervorgehoben wurde, ist es nur in ganz vereinzelten Fällen möglich, bei den klinisch gegebenen, acidotischen Zuständen (z. B. beim Diabetes mellitus) einwandfreie Bilanzstoffwechselversuche durchzuführen, denn die Haupterfordernisse dafür (gleichmäßige Diät, Einstellung, restlose Erfassung der Ausscheidungen) sind nur in Ausnahmefällen gegeben. Zudem sind die Verhältnisse bei den pathologischen Zuständen noch keineswegs völlig geklärt, besonders inwieweit neben der Störung des Säurebasenverhältnisses noch andere Faktoren mitsprechen. Alle diese Schwierigkeiten fallen weg, wenn man sich der experimentellen Acidose bedient. Theoretisch liegen viele Möglichkeiten vor, acidotische Zustände zu schaffen; doch zeigt es sich, daß zur praktischen Durchführung nur einige wenige geeignet sind, da die meisten Methoden Bedingungen schaffen, die den Bilanzversuch sehr gefährden (schwere Dosierbarkeit, Darmstörungen, zu starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens). Schon seit langem[2]) wird für die experimentelle Acidose das Ammoniumchlorid (Salmiak, $NH_4Cl$) bevorzugt, das leicht dosierbar, relativ gut zu nehmen ist und bis zu ziemlich hohen Dosen (0,3 g pro die et kg beim Erwachsenen) keinerlei üble Nebenwirkungen zeigt. Nur darf man es nicht auf leeren Magen nehmen lassen, sondern stets anschließend an die Mahlzeiten. [Näheres siehe I. Mitteilung][1]).

Bei den eben zitierten Untersuchungen wurde dem Kalk- und Phosphorsäurestoffwechsel besondere Beachtung geschenkt. Es ergab sich, daß kleine Salmiakmengen (etwa bis zu 0,05 g pro kg et die) keine wesentliche Wirkung auf den Kalkstoffwechsel ausüben, daß mittlere Dosen (0,05—0,15 g pro kg et die) die Urinkalkausscheidung deutlich heben, wobei der Faeceskalk sich verschieden verhält, entweder gleich bleibt oder aber absinkt, so daß völlige Kompensierung der Urin-

---

[1]) *H. Bernhardt*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 735. 1924.
[2]) *E. Salkowski*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**, H. 1. 1877.

mehrausscheidung eintritt, die Bilanz also ungestört bleibt. Erst die großen massiven Dosen (0,2—0,3 g $NH_4Cl$ pro kg et die) führen zu einer meist erheblichen negativen Kalkbilanz, wobei sowohl die Urin- als auch die Stuhlkalkausscheidung gesteigert ist. Die Diät der Versuchsperson war bei diesen Versuchsreihen im ganzen kalkarm, und zwar enthielt sie ca. 1,5 g CaO pro die.

Bald nach der Publikation meiner Untersuchungen veröffentlichte *R. Hopmann*[1]) eine ausführliche, sehr interessante Arbeit über die Salmiakacidose. Auch er sieht im Salmiak ein geeignetes und sicheres Mittel, eine künstliche Säuerung des Organismus zu erzeugen.

Seine Versuche weichen aber, was *Hopmann* auch selbst schon betont, in einigen Punkten wesentlich ab. In erster Linie steht die verschiedene Dosierung, die sich nie über 10 g $NH_4Cl$ erhob und nicht dem Gewicht der Versuchsperson entsprechend variiert wurde. Sodann war die Diät ungleich kalkreicher und enthielt zum Teil Gemüse, dessen Kalkgehalt bekanntlich sehr schwankt und schwer in Rechnung zu setzen ist. Wesentlich erscheint auch die Tatsache, daß die Versuchspersonen *Hopmanns* Ärzte waren, die tagsüber ihrer Beschäftigung nachgingen, während meine Resultate an Jugendlichen (unter 20 Jahren) gewonnen sind, die Bettruhe beobachteten.

*Hopmann* vermißte bei fast allen seiner Bilanzversuche eine negative Kalkbilanz. Es kommt zwar zu einer deutlichen Vermehrung der Kalkabgabe durch den Urin, aber die Faeceskalkwerte sinken ab und kompensieren so die Urinmehrausfuhr. An einigen Tagen werden zwar auch im Stuhl große Kalkmengen beobachtet, die aber allem Anschein nach nicht auf die Acidose, sondern auf Störungen der Darmresorption (unspezifische Salzwirkung) zurückzuführen waren.

Die Befunde *Hopmanns* hängen nun sicher zum Teil von der geringeren Dosis ab, die auf kg und die gerechnet, meist erheblich unter 0,2 g blieb. Auch meine Bilanzversuche ergaben bei ähnlichen Dosen noch keine Störung der Kalkbilanz. Doch bleibt immerhin eine Diskrepanz bestehen, die mich veranlaßte, nochmals in eingehenden Bilanzversuchen der Wirkung des Ammoniumchlorids nachzugehen und diesmal *erwachsene* Normalpersonen dazu heranzuziehen. Meine im letzten Jahre gemeinsam mit *C. Rabl*[2]) durchgeführten Untersuchungen über den Einfluß des weißen Phosphors auf den Kalkstoffwechsel hatten ja ausgeprägte Unterschiede in der Wirkung auf den wachsenden und den voll ausgewachsenen Organismus ergeben.

Bei den neuen Stoffwechselversuchen habe ich wiederum eine gleichmäßige, *kalkarme* Standardkost gegeben und die Gemüse ganz

[1]) *R. Hopmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **46**, 73. 1925.

[2]) *H. Bernhardt* und *C. R. H. Rabl*, Zeitschr. f. klin. Med. **102**. 1925. — *H. Bernhardt*, ebenda.

ausgeschaltet, da nur so einwandfreie Bilanzverhältnisse zu erzielen sind, will man nicht die ganze zugeführte Nahrung täglich analysieren. Außerdem ist es wohl besser, Bettruhe beobachten zu lassen, da Bewegung und Anstrengung bekanntermaßen von Einfluß gerade auf den Kalk- und Phosphatstoffwechsel sind und ihn im allgemeinen im Sinne positiver Bilanz beeinflussen.

Im einzelnen wurde der Versuch so durchgeführt, daß die Versuchsperson (meist Rekonvaleszenten leichter Erkrankungen, z. B. nach Cystitis simplex) zunächst auf eine Standardkost eingestellt wurden, was in 2 Vorperioden geprüft wurde. Nun wurden eine oder 2 Salmiakperioden angeschlossen und der Versuch mit einer Nachperiode beendet.

Stuhl und Urin wurden peinlich gesammelt, zur Vermeidung von Zersetzungen wurde der Urin sofort mit Chloroform-Toluol beschickt und bis zur Analyse im Eisschrank bewahrt. Der Stuhl wurde periodenweise (3—4 Tage) gesammelt und in Porzellanschalen auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Zur Stuhlabgrenzung wurden 0,3—0,5 Carminpulver verwendet.

Im ganzen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

A. im Urin:

1. Titrationsreaktion: Feststellung des Verbrauchs von $^{n}/_{10}$ NaOH pro Kubikzentimeter Urin bis zur schwachen Rosafärbung bei Anwendung eines Tropfens 1 proz. alkoholischer Phenolphtaleinlösung als Indicator. Um die verschiedenen Werte ohne weiteres vergleichen zu können, empfiehlt es sich, stets auf die Urinmenge von 1000 ccm zu berechnen (reduzierter Titrationsreaktionswert). Verbraucht man z. B. bei 800 ccm Urinmenge pro Tag 0,42 ccm der Lauge pro ccm, so ergibt sich für die reducierte Zahl = 0,42 $\times$ 0,8 = 0,34 ccm $^{n}/_{10}$ NaOH.

2. $p_H$ mit der Indikatorenmethode nach Michaelis.

3. Ammoniak nach Malfatti.

4. Gesamtstickstoff nach Kjeldahl.

5. Kochsalz (Cl) nach *Volhard.*

6. Phosphorsäure ($P_2O_5$) mittels Titration mit Uranylacetat (Tüpfelmethode).

7. Kalk (CaO) durch Fällung als Oxalat in essigsaurem Milieu und Titration mittelst Kaliumpermanganat.

8. Magnesium: durch Fällung im Filtrat der Kalkbestimmung als Magnesiumammoniumphosphat und gravimetrische Bestimmung als Pyrophosphat ($Mg_2P_2O_7$).

B. im Stuhl (und bei den Nahrungsmittelanalysen):

1. Gesamtstickstoff nach *Kjeldahl.*

2. Zur Mineralanalyse wurden die Faeces in Portionen von 0,5—1,0 g im Neumannschen Säuregemisch feucht verascht und dann zur Phosphorsäurebestimmung die Neumannsche alkalimetrische Methode gewählt. Die Kalk- und Magnesiumbestimmung ist an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt worden[1]).

Von den 3 Bilanzversuchen an normalen erwachsenen Versuchspersonen sollen 2 ausführlich mitgeteilt werden. Der 3. Versuch ist insofern nicht ganz einwandfrei, als der Stuhl der 2. Vorperiode bei der Verarbeitung leider verunglückte.

Versuch K.:

Frau K., 46 Jahre alt, 160 cm groß, 54,8 kg schwer. Status nach leichter Cystitis simplex. Diät: 240 g Brot, 50 g Butter, 1 Ei, 200 g Kartoffelbrei 100 g Reisbrei, 600 ccm Milch, 400 ccm Kaffee (coffeinfrei), 2 Äpfel.

---

[1]) *H. Bernhardt,* Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 176. 1925

Tabelle 1. *Versuch K.*

A. Vorperiode (keine Medikation).

| Datum | Kost | Titrations-Reaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gewicht[1]) d. Pat. kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19. III. | Standard-kost | 0,38 | 0,477 | 7,21 | 6,42 | 1,965 | 0,232 | 54,8 |
| 20. III. | | 0,34 | 0,490 | 7,92 | 6,71 | 2,004 | 0,232 | 54,7 |
| 21. III. | | 0,35 | 0,474 | 7,58 | 6,04 | 1,956 | 0,210 | 54,5 |
| im Durchschnitt tgl. im Urin | | | 0,480 | 7,570 | 6,39 | 1,975 | 0,225 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces | | | — | 1,291 | — | 0,870 | 1,057 | — |
| Gesamtausscheidung tägl. | | | 0,480 | 8,861 | 6,39 | 2,845 | 1,282 | — |

B. I. Hauptperiode (täglich 14,4 g $NH_4Cl$).

| Datum | Kost | Titrations-Reaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gewicht d. Pat. kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. III. | Standardkost + täglich 14,4 g $NH_4Cl$ | 0,50 | 0,765 | 7,68 | 10,94 | 1,70 | 0,274 | 54,5 |
| 23. III. | | 0,69 | 1,508 | 11,67 | 22,90 | 3,09 | 0,511 | 54,2 |
| 24. III. | | 0,63 | 2,431 | 11,57 | 17,85 | 2,65 | 0,505 | 53,0 |
| 25. III. | | 0,62 | 2,355 | 11,31 | 18,22 | 2,71 | 0,484 | 52,6 |
| 26. III. | | 0,70 | 2,500 | 11,84 | 18,73 | 2,82 | 0,510 | 52,8 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin | | | 1,912 | 10,814 | 17,73 | 2,59 | 0,457 | — |
| tägl. Durchschnittsausscheidung durch die Faeces | | | — | 1,342 | — | 0,890 | 1,320 | — |
| tägl. Durchschnittsgesamtausscheidung | | | 1,912 | 12,156 | 17,73 | 3,480 | 1,777 | — |

C. II. Hauptperiode (täglich 13,0 g $NH_4Cl$).

| Datum | Kost | Titrations-Reaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gewicht d. Pat. kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. III. | Standardkost + täglich 13,0 g $NH_4Cl$ | 0,62 | 2,341 | 11,21 | 18,12 | 2,63 | 0,486 | 52,7 |
| 28. III. | | 0,61 | 2,130 | 10,62 | 17,31 | 2,36 | 0,432 | 52,5 |
| 29. III. | | 0,59 | 1,983 | 9,93 | 16,49 | 2,21 | 0,412 | 52,3 |
| 30. III. | | 0,62 | 2,102 | 10,02 | 16,76 | 2,32 | 0,421 | 52,4 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin | | | 2,139 | 10,445 | 17,17 | 2,38 | 0,438 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces | | | — | 1,353 | — | 0,896 | 1,246 | — |
| tägl. Durchschnittsgesamtausscheidung | | | 2,139 | 11,798 | 17,17 | 3,276 | 1,684 | — |

[1]) Die Gewichtsangabe bedeutet stets Nacktgewicht, früh nüchtern.

D. Nachperiode (keine Medikation).

| Datum | Kost | Titrations-reaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gewicht d. Pat. kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 31. III. | Standard-kost | 0,49 | 1,905 | 9,257 | 7,12 | 1,84 | 0,380 | — |
| 1. IV. | | 0,32 | 1,82 | 8,331 | 5,79 | 1,58 | 0,318 | — |
| 2. IV. | | 0,29 | 1,322 | 7,870 | 4,45 | 1,62 | 0,246 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . | | | 1,682 | 8,486 | 5,79 | 1,67 | 0,315 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces | | | — | 1,323 | — | 0,857 | 1,174 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung (Durchschnitt) . . . | | | — | 9,809 | 5,790 | 2,537 | 1,489 | — |

Die Kost entspricht ca. 2050 Calorien und enthält 1,45—1,46 g CaO. Schon 4 Tage vor Beginn des eigentlichen Versuchs wurde die Diät streng eingehalten, dann 2 Vorperioden durchgeführt, von denen nur die 2. mitgeteilt wird. Die Patientin befand sich während des ganzen Versuchs wohl, hielt aber bis auf wenige Stunden Bettruhe inne. Die Kost wurde willig und vollständig verzehrt.

Stellt man die einzelnen Werte der Kalkausscheidung aus diesen Tabellen zusammen und vergleicht sie mit der Kalkzufuhr, so erhält man folgende Bilanzübersicht:

| | Einfuhr CaO g | Gesamtausscheidung CaO g | Bilanz CaO g |
|---|---|---|---|
| Vorperiode (3 Tage), ohne Medikation . . . . | 1,455 | 1,282 | + 0,173 |
| I. Hauptperiode (5 Tage), tägl. 14,4 g $NH_4Cl$. . | 1,455 | 1,777 | — 0,322 |
| II. Hauptperiode (4 Tage), tägl. 13,0 g $NH_4Cl$ . | 1,455 | 1,684 | — 0,229 |
| Nachperiode (3 Tage), ohne Medikation. . . . | 1,455 | 1,489 | — 0,034 |

Versuch N.

Frl. N., 23 Jahre alt, 156,5 cm groß, 56,4 kg schwer. Klinische Diagnose: Neurasthenie (keine Organbefunde).

Diät: 240 g Brot, 60 g Butter, 200 g Kartoffelbrei, 50 g Rindfleisch, 400 ccm Milch, 400 ccm Kaffee (coffeinfrei), 200 ccm Citronenwasser (1 Eßlöffel Citronensaft auf 200 ccm Wasser aufgefüllt und 1 Eßlöffel Zucker zugefügt), 250 g Äpfel. Die Kost entspricht ca. 1950 Calorien und enthält 1,18—1,19 g CaO (pro die!).

Genau wie im Versuch K. wurde die Kost schon einige Tage vor dem eigentlichen Versuchsbeginn streng innegehalten. Die Patientin befand sich während der ganzen Zeit wohl, hielt aber fast durchweg strenge Bettruhe ein. Sie nahm an dem Versuch regen Anteil und beachtete alles aufs peinlichste.

Tabelle 2. *Versuch N.*

A. Vorperiode (4 Tage), keine Medikation.

| Datum | Kost | $p_H$ (Urin) | Titrationsreaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | $Mg_2P_2O_7$ g | Gewicht (nackt) kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4./5. XII. | Standardkost | 5,8 | 0,30 | 0,578 | 5,581 | 4,93 | 1,292 | 0,189 | 0,156 | — |
| 5./6. XII. | | 5,8 | 0,28 | 0,508 | 5,952 | 5,66 | 1,425 | 0,171 | 0,139 | 56,6 |
| 6./7. XII. | | 6,2 | 0,28 | 0,444 | 5,866 | 4,89 | 1,221 | 0,174 | 0,126 | — |
| 7./8. XII. | | 6,0 | 0,27 | 0,541 | 5,652 | 4,95 | 1,264 | 0,161 | 0,138 | 56,6 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . . . . . . . . . . . . | | | | 0,518 | 5,763 | 5,11 | 1,300 | 0,174 | 0,138 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces . . . . . . . . . . . . | | | | — | 0,972 | — | 0,926 | 1,019 | 0,821 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung . . . . | | | | — | 6,735 | 5,11 | 2,226 | 1,193 | 0,959 | — |

B. Hauptperiode (6 Tage), täglich 12,0 g $NH_4Cl$ per os).

| Datum | Kost | $p_H$ (Urin) | Titrationsreaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | $Mg_2P_2O_7$ g | Gewicht (nackt) kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8./9. XII. | Standardkost + 12,0 g $NH_4Cl$ täglich | 5,3 | 0,49 | 1,053 | 8,00 | 12,13 | 1,879 | 0,340 | 0,397 | 56,5 |
| 9./10. XII. | | 5,0 | 0,52 | 1,948 | 8,86 | 15,63 | 2,157 | 0,516 | 0,338 | 56,4 |
| 10./11. XII. | | 5,0 | 0,57 | 2,746 | 9,35 | 18,51 | 2,223 | 0,652 | 0,394 | 56,0 |
| 11./12. XII. | | 4,8 | 0,55 | 2,792 | 9,41 | 18,96 | 2,035 | 0,678 | 0,407 | 55,6 |
| 12./13. XII. | | — | 0,52 | 3,029 | 9,12 | 16,54 | 1,928 | 0,805 | 0,413 | 55,2 |
| 13./14. XII. | | 5,1 | 0,51 | 3,350 | 9,50 | 16,40 | 1,843 | 0,861 | 0,442 | 54,6 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . . . . . . . . . . . . | | | | 2,486 | 9,04 | 16,36 | 2,011 | 0,642 | 0,398 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidnng in den Faeces . . . . . . . . . . . . | | | | — | 1,040 | — | 0,823 | 1,018 | 0,777 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung . . . . | | | | 2,486 | 10,08 | 16,36 | 2,834 | 1,660 | 1,175 | — |

C. Nachperiode (4 Tage), keine Medikation.

| Datum | Kost | $p_H$ (Urin) | Titrationsreaktion (reduz.) | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | $Mg_2P_2O_7$ g | Gewicht (nackt) kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14./15. XII. | Standardkost | 5,7 | 0,25 | 2,079 | 6,02 | 5,79 | 0,855 | 0,368 | 0,153 | — |
| 15./16. XII. | | 6,1 | 0,15 | 1,154 | 4,25 | 2,88 | 0,627 | 0,183 | 0,080 | 54,7 |
| 16./17. XII. | | 6,0 | 0,18 | 1,527 | 5,56 | 3,90 | 0,925 | 0,237 | 0,109 | — |
| 17./18. XII. | | 6,0 | 0,19 | 1,360 | 5,43 | 4,05 | 0,794 | 0,235 | 0,112 | 54,7 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . . . . . . . . . . . . | | | | 1,530 | 5,32 | 4,16 | 0,800 | 0,256 | 0,114 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces . . . . . . . . . . . . | | | | — | 1,06 | — | 1,094 | 1,057 | 1,022 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung . . . . | | | | 1,530 | 6,38 | 4,16 | 1,894 | 1,313 | 1,136 | — |

Vergleicht man auch hier die einzelnen Werte der Kalkausscheidung mit der Zufuhr, so bieten sich folgende Bilanzverhältnisse:

| | Einfuhr CaO g | Gesamtausscheidung CaO g | Bilanz CaO g |
|---|---|---|---|
| Vorperiode (4 Tage), ohne Medikation . . . . | 1,185 | 1,193 | —0,008 |
| Hauptperiode (6 Tage), tägl. 12,0 g $NH_4Cl$ . . | 1,185 | 1,660 | —0,475 |
| Nachperiode (4 Tage), ohne Medikation. . . . | 1,185 | 1,313 | —0,128 |

Bei der Patientin N. war es möglich, neben dem eigentlichen Bilanzversuch noch eine Reihe anderer Untersuchungen durchzuführen.

In erster Linie interessierten da die Verhältnisse des Gasstoffwechsels (Methode nach *Zuntz-Geppert*) und der alveolären Kohlensäurespannung. Die Gasstoffwechselbestimmung erfolgte jeden 2. oder 3. Tag früh nüchtern in mehreren Ableitungen, anschließend wurde die Alveolenluft nach dem von mir angegebenen Verfahren gewonnen und analysiert. (Biochemische Zeitschr. Bd. 136, S. 81 ff, 1923.) Die erhaltenen Werte gibt folgende Tabelle:

*Tabelle 3.*

| | $O_2$-Verbrauch ccm $O_2$ pro Min. | Resp. Quot. | Calorienwert (Cal.) | Atemfrequ. (Minutenwert) | Minuten Atemvol reduz. (l) | Alv. $CO_2$-Spannung mm Hg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Durchschnittswerte der Vorperiode . . | 179,4 | 0,78 | 1240,0 | 18 | 4,61 | 36,5 |
| Am 2. Tag d. $NH_4Cl$-Periode früh nücht. | 148,4 | 0,80 | 1025,7 | 20 | 5,01 | 29,6 |
| Am 4. Tag d. $NH_4Cl$-Periode früh nücht. | 154,3 | 0,84 | 1077,6 | 19,5 | 5,16 | 30,2 |
| A. letzt. Tag d. $NH_4Cl$-Periode früh nücht. | 152,6 | 0,92 | 1087,3 | 19 | 5,23 | 30,6 |
| Am 3. Tag der Nachperiode früh nücht. | 168,0 | 0,78 | 1155,7 | 16 | 4,50 | 34,2 |
| Am 5. Tag der Nachperiode früh nücht. (18. XII.) . . . . . | 180,8 | 0,75 | 1233,8 | 15 | 4,59 | 37,4 |

Die ausgeprägte Senkeng des Sauerstoffbedarfs, die auch *Hopmann* bei fast allen seiner Fälle findet und eingehend bespricht, wird allgemein als Säurewirkung gedeutet. Dabei ist aber zu betonen, daß diese Einschränkung der Sauerstoffatmung nur den leichteren und mittleren Graden der Säuerung zukommt, bei Zuständen wirklich schwerer Säurevergiftung ist der Sauerstoffbedarf gesteigert (vgl. I. Mitteilung: Selbstversuch von Dr. *Rabl*).

Noch wenig Beachtung haben die Verhältnisse des Hämogramms bei der künstlichen Acidose gefunden. Es war anzunehmen, daß die weit-

gehenden Umstellungen im Körper, besonders die Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration in den Geweben auch das Blutbild beeinflussen würden. Bei dem Versuch N. wurde Gelegenheit genommen, diese Verhältnisse regelmäßig zu verfolgen. Es zeigte sich dabei aber, daß von einer irgendwie erheblichen Änderung keine Rede sein kann, insbesondere blieben die absoluten Zahlen für Hämoglobin, Erythrocyten und Leukocyten (Nüchternwerte) innerhalb der Fehlergrenzen konstant. Zur weiteren Klärung dieser Frage wurden in Gemeinschaft mit *Dr. Klaus Barner* Tierversuche (Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen) in größerer Zahl durchgeführt, die ebenfalls erkennen ließen, daß die Salmiakacidose keine Umstellung im Hämogramm bewirkt. An Stelle der erwarteten Linksverschiebung wurde vielmehr in einigen Fällen eine leichte Tendenz zur Rechtsverschiebung (Lymphocytose) bemerkt, einige Male trat geringe Eosinophilie auf.

*Hopmann* bespricht in seiner Arbeit nacheinander das Verhalten der einzelnen Stoffwechselgebiete bei der Salmiakacidose, so die Verhältnisse des Stickstoffumsatzes und seiner Komponenten. Ich möchte auf diese Erörterung verweisen und nur kurz zu den wichtigsten Punkten Stellung nehmen. Aus den beigefügten Tabellen ersieht man, daß es während der Salmiakperioden niemals zu einer nennenswerten negativen Stickstoffbilanz gekommen ist, obwohl die Urinmengen öfter ziemlich anstiegen. So war bei der Patientin N. die mittlere Urinmenge in der Vorperiode 614 ccm, in der Salmiakperiode schied die Pat. dagegen im Durchschnitt 905 ccm täglich aus.

Dem Wasserhaushalte wurde stets Beachtung geschenkt.

Bei völlig, besonders auch in bezug auf die Flüssigkeitszufuhr eingestellten Patienten hat man — wie auch *Hopmann* betont — schon im genauen Vergleich des Körpergewichtes einen sicheren Anhalt. Und da zeigt sich denn aus den obigen Tabellen einwandfrei, daß es stets zu einer außerhalb der gewöhnlichen Schwankungen liegenden Körpergewichtsabnahme kommt. Dies stimmt auch grundsätzlich, mit den Befunden einer großen Reihe von Autoren überein. Es erscheint heute gesichert, daß es bei einem gewissen Grade von Übersäuerung zu einer nachweisbaren Kolloidentquellung kommt. (Siehe hierzu besonders *E. Pribram*[1]), aber auch andere Autoren.)

Die Unterschiede zwischen den Resultaten *Hopmanns* und den hier angeführten Befunden finden aller Wahrscheinlichkeit nach ihre Erklärung in der verschiedenen Dosierung, die bei *Hopmann* wohl noch unterhalb der Schwelle liegt, wo ausgeprägte Säuerungssymptome auftreten.

Außer bei den Bilanzversuchen an normalen Erwachsenen hatte ich Gelegenheit, die Wirkung der experimentellen Acidose bei einem Patienten

[1]) *E. Pribram*, Med. Klinik 1925, Nr. 49.

Tabelle 4. *A. Vorperiode.*

| Datum | Kost | Urinmenge spez. Gew. | Titrationsreaktion (reduz.) | $p_H$ | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gew[...] k[...] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. VII. | Standardkost | 1150/1019 | 0,24 | 7,1 | 0,843 | 9,01 | 8,88 | 2,093 | 0,280 | 44 |
| 2. VII. | | 1470/1015 | 0,29 | 7,0 | 0,800 | 9,56 | 8,56 | 2,528 | 0,296 | 44 |
| 3. VII. | | 1475/1015 | 0,29 | 7,0 | 0,677 | 9,25 | 8,11 | 3,098 | 0,328 | 44 |
| 4. VII. | | 1275/1017 | 0,26 | 7,0 | 0,715 | 9,35 | 8,23 | 2,614 | 0,284 | 44 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . . . . . . | | | 0,27 | 7,0 | 0,759 | 9,24 | 8,44 | 2,583 | 0,297 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces . . . . . . | | | — | — | — | 1,34 | — | 1,690 | 1,810 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung im Durchschnitt . . . | | | | | 0,759 | 10,58 | 8,44 | 4,273 | 2,107 | — |

B. 1. Hauptperiode.

| Datum | Kost und Medikation | Urinmenge spez. Gew. | Titrationsreaktion (reduz.) | $p_H$ | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gew[...] k[...] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5. VII. | Standardkost + tgl. 3,10 g $Ca_3(PO_4)_2$ per os | 1345/1016 | 0,30 | 7,0 | 0,823 | 10,398 | 9,442 | 2,825 | 0,318 | — |
| 6. VII. | | 1310/1017 | 0,31 | 7,0 | 0,802 | 9,812 | 10,428 | 2,882 | 0,379 | 44 |
| 7. VII. | | 1260/1023 | 0,35 | 7,0 | 0,728 | 9,236 | 9,727 | 2,848 | 0,434 | 44 |
| 8. VII. | | 1425/1015 | 0,29 | 7,1 | 0,775 | 10,175 | 9,320 | 2,796 | 0,462 | 45 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . . . . . . . | | | 0,31 | 7,0 | 0,782 | 9,905 | 9,729 | 2,838 | 0,398 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces | | | | | — | 1,072 | — | 2,924 | 2,640 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung im Durchschnitt . . . | | | | | 0,782 | 10,977 | 9,729 | 5,762 | 3,038 | — |

C. 2. Hauptperiode.

| Datum | Kost | Medikation | Urinmenge spez. Gew. | Titrationsreaktion (reduz.) | $p_H$ | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | [...] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9. VII. | Standardkost | 30 Pillen à 0,3 = 9,0 g $NH_4Cl$ | 1500/1018 | 0,48 | 6,8 | 1,173 | 11,13 | 14,040 | 2,70 | 0,573 | 4[...] |
| 10. VII. | | 45 Pillen à 0,3 = 13,5 g $NH_4Cl$ | 1820/1018 | 0,69 | 6,4 | 2,257 | 11,976 | 21,713 | 3,02 | 0,828 | 4[...] |
| 11. VII. | | 45 Pillen à 0,3 = 13,5 g $NH_4Cl$ | 1880/1017 | 0,68 | 6,3 | 3,008 | 13,367 | 23,538 | 3,27 | 0,832 | 4[...] |
| 12. VII. | | 53 Pillen à 0,3 = 15,9 g $NH_4Cl$ | 2100/1018 | 0,76 | 6,4 | 3,423 | 14,64 | 24,57 | 3,60 | 0,994 | — |
| 13. VII. | | 60 Pillen à 0,3 = 18,0 g $NH_4Cl$ | 2300/1018 | 0,87 | 6,4 | 3,910 | 16,63 | 26,95 | 3,51 | 1,153 | 44 |
| tägliche Durchschnittsausscheidung im Urin . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | | | | 0,70 | 6,45 | 2,754 | 13,55 | 22,162 | 3,22 | 0,876 | — |
| tägliche Durchschnittsausscheidung in den Faeces . . . . | | | | | | — | 1,33 | — | 1,317 | 1,502 | — |
| tägliche Gesamtausscheidung im Durchschnitt . . . . . . . | | | | | | 2,754 | 14,88 | 22,162 | 4,537 | 2,378 | — |

D. Nachperiode.

| Datum | Kost und Medikation | Urinmenge spezif. Gew. | Titrations-reaktion (reduz.) | $p_H$ | $NH_3$ g | $N_2$ g | NaCl g | $P_2O_5$ g | CaO g | Gewicht kg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. VII. | Standardkost + tgl. 9,0 g $NH_4Cl$ per os | 1880/1018 | 0,71 | 6,4 | 3,835 | 14,24 | 19,364 | 3,39 | 0,911 | 44,2 |
| 5. VII. | | 1650/1016 | 0,79 | 6,4 | 3,366 | 13,21 | 17,590 | 3,27 | 0,842 | 44,0 |
| 6. VII. | | 1725/1016 | 0,69 | 6,5 | 3,519 | 13,43 | 20,993 | 3,14 | 0,821 | 44,1 |
| 7. VII. | | 1660/1016 | 0,60 | 6,5 | 3,220 | 12,72 | 18,642 | 2,82 | 0,749 | 44,2 |
| gliche Durchschnittsausscheidung im Urin | | | 0,70 | 6,45 | 3,485 | 13,40 | 19,147 | 3,155 | 0,831 | |
| gliche Durchschnittsauscheidung in den Faeces | | | | | — | 1,177 | — | 1,223 | 1,451 | |
| gliche Gesamtausscheidung im Durchschnitt | | | | | 3,485 | 14,577 | 19,147 | 4.378 | 2,282 | |

mit *Albers-Schönberg*scher Krankheit (Marmorknochenerkrankung) zu studieren. Bekanntlich besteht bei dieser Krankheit eine universelle endostale Osteosklerose, die u. U. zu völligem Schwinden der Knochenmarkshöhlen führen kann. Nach *Clairmont* und *Schinz*[1]) ist anzunehmen, daß „es sich primär um eine Störung oder wenn wir lieber wollen, Hypertrophie der osteoplastischen Fähigkeit und Tätigkeit des Knochengewebes selber handelt“. An anderer Stelle habe ich diesen Fall ausführlich mitgeteilt (Klin. Wochenschr. 1926, 5. Jahrg. Nr. 10), worauf ich betreffs Anamnese und klinischem Befunde verweise.

Nach Klärung der Diagnose lag die Fragestellung klar vor Augen: War es wirklich möglich durch eine experimentelle Acidose eine stärkere negative Kalkbilanz für längere Zeit zu erzwingen, wie es nach meinen Versuchen an den Kindern und Jugendlichen den Anschein hatte, so war im Ammoniumchlorid ein Spezificum gegen diese Krankheit gefunden. Die Verhältnisse wurden im Bilanzversuch verfolgt.

Versuch V.
Herr V., 26 Jahre alt, 160 cm groß, 44 kg schwer.
Diagnose: Albers-Schönbergsche Krankheit, Infantilismus.
Diät: 240 g Brot, 80 g Butter, 80 g Kalbfleisch, 300 g Kartoffelbrei, 2 Eier, 1000 ccm Milch, 200 ccm Citronensaft (Bereitung siehe oben), 250 g Äpfel.
Die Kost entspricht etwa 2600 Calorien und enthält 2,00 g CaO (pro die).

Wie bei den übrigen Versuchen wurde auch hier die Diät schon genügend lange vorher gereicht, um sicher völlige Einstellung in der Vorperiode zu erzielen. Der Pat. fühlte sich während der ganzen Versuchszeit gut, es wurden keine Störungen, wie Durchfälle, Appetitlosigkeit beobachtet. Nur an den Tagen mit größter Salmiakbelastung bestand zeitweise leichtes Übelsein und Unbehagen. Er hielt die ihm gegebenen Anweisungen aufs peinlichste ein. Da es mir darauf ankam,

[1]) *Clairmont* und *Schinz*, Arch. f. klin. Chir. (Langenbeck) **132**, 347. 1925.

die Verhältnisse des Kalk- und Phosphatstoffwechsels völlig zu klären, fügte ich nach der Vorperiode eine Belastungsperiode mit täglich 3,1 g $Ca_3(PO_4)_2$ per os ein. Erst in den folgenden Perioden wurde Ammonchlorid gereicht.

Stellt man auch hier die Kalkwerte zusammen und vergleicht sie mit der Zufuhr, so erhält man folgende Bilanzverhältnisse:

| | Einfuhr CaO g | Gesamtausscheidung CaO g | Bilanz CaO g |
|---|---|---|---|
| Vorperiode, ohne Medikation (4 Tage) . . . . | 2,00 | 2,107 | — 0,107 |
| I. Hauptperiode, tägl. 3,1 g $Ca_3(PO_4)_2$ (4 Tage) | 3,67 | 3,038 | + 0,632 |
| II. Hauptperiode, tägl. ca. 14,0 g $NH_4Cl$ (5 Tage) | 2,00 | 2,378 | — 0,378 |
| Nachperiode, tägl. 9,0 g $NH_4Cl$ (4 Tage) . . . | 2,00 | 2,282 | — 0,282 |

Auch bei den Patienten V. kam es unter der Salmiakbehandlung zu einem Absinken des Grundumsatzes; während er in der Vorperiode 231,3 ccm $O_2$ pro Minute zeigte, ergab sich am 4. Tage der $NH_4Cl$-Periode ein Sauerstoffbedarf von nur 202,5 ccm pro Minute.

In allen Fällen wurde auch der Serumkalk verfolgt, man erhielt fast durchweg eine gewisse Steigerung während der Salmiakperiode, die indes bei Normalpersonen 10% nie überschritt; bei dem Pat. V. hingegen hob sich der Blutserumkalkspiegel von 10,3 mg-% auf 14,5 mg-% Ca. (Serummikromethode von de Waard.)

Wie ich schon in meiner ersten Arbeit andeutete, gelingt es, die reine Säurewirkung der Salmiakgaben dadurch annähernd zu berechnen, daß man die Zunahme von Ammoniak- und Harnstoffausscheidung verfolgt. *Hopmann* bedient sich der gleichen Methode, betont aber, daß man nur Annäherungswerte erhält. Dem ist sicher beizustimmen. Doch ist es schon ein großer Vorteil, wenn man mit Hilfe der im Harn nach Salmiakdarreichungen wieder erscheinenden Menge Ammoniak einen Minimalwert der Säureentfaltung ermitteln kann. Den Wert dieses von mir vorgeschlagenen Verfahrens lassen die oben angeführten Versuche deutlich erkennen. In den Fällen, wo geringere Säurewirkung auftritt, steigt die Ammoniakausscheidung stets stärker an, so zum Beispiel bei dem Pat. V. von 0,759 auf 3,485 g $NH_3$ in der letzten Periode. In dem Versuch K. dagegen, wo es zu einer erheblichen Säurewirkung und ziemlich starker negativer Kalkbilanz kommt, steigt der Ammoniakwert von 0,48 auf nur ca. 2,1 g $NH_3$ bei gleich großen Salmiakdosen.

Damit kommen wir zu dem Kernpunkt der Versuche, der Kalkbilanz. Sie hat sich in allen Versuchen unter dem Salmiak deutlich nach der negativen Seite verschoben, allerdings in sehr verschiedenem Ausmaß. Die gleichgroße Menge Salmiak führt keineswegs jedesmal

zu dem gleichen Grade von Säuerung, da die Abwehrregulationen individuell weitgehend verschieden sind. Die Verfolgung des Ammoniak- und Harnstoff-Stoffwechsels erlaubt wenigstens einen Teil dieser Verhältnisse in ihrem Chemismus zu überblicken.

Als 2. Punkt ist die Kalkmenge in der Nahrung (Diät) zu berücksichtigen. Es gelingt stets, durch Salmiak den Urinkalk stark zu heben, die nötigen Kalkmengen nimmt der Körper natürlich zunächst aus dem Kalk der Nahrung. Doch zeigt sich, daß der Faeceskalk nur bis zu einem gewissen Ausmaß vermindert werden kann und dann in immer steigender Menge die Kalkdepots der Knochen zur Bekämpfung der Säuerung herangezogen werden. Je geringer der Kalkgehalt der Nahrung ist, desto eher wird diese 2. Regulation naturgemäß in Erscheinung treten.

### *Zusammenfassung der Hauptergebnisse.*

1. Es gelingt, bei Anwendung genügend großer Salmiakdosen (0,2 bis 0,3 g pro kg et die) auch beim normalen Erwachsenen eine negative Kalk- und Phosphatbilanz zu erhalten, jedoch schwerer als beim Kinde und meist in geringerem Grade.

2. Die gleiche Salmiakdosis bringt keineswegs bei allen Individuen gleiche Säuerung zustande, es bestehen weitgehende individuelle Unterschiede, deren Chemismus zum Teil geklärt werden konnte.

3. Bei einem Pat. mit *Albers-Schönberg*scher Krankheit erreichte man trotz großer Salmiakgaben nur eine geringe negative Kalkbilanz.

4. Je größer der Kalkgehalt der Nahrung ist, desto schwerer ist es, durch Salmiak eine negative Kalkbilanz zu erzielen.

5. Der Blutserumkalkspiegel hebt sich unter der Salmiakbehandlung meist um 5—10%, bei dem Pat. mit Marmorknochenerkrankung fand sich ein größerer Anstieg.

6. Bei geringen und mittleren Graden von Säuerung ist regelmäßig ein deutliches Absinken des Grundumsatzes (um ca. 10—15%) nachweisbar, bei starker Säurewirkung mit beginnenden toxischen Anzeichen (Dyspnöe, Unruhe, Schwindelgefühl) ist der Sauerstoffbedarf aber gesteigert.

7. Das Blutbild wird durch die experimentelle Salmiakacidose gar nicht oder nur ganz geringfügig verändert, was auch in Tierversuchen seine Bestätigung findet (in Gemeinschaft mit Dr. *Klaus Barner*).

8. Es empfiehlt sich, bei den Bilanzversuchen gewisse Punkte mehr als bisher zu berücksichtigen, die leicht übersehen werden (Bettruhe, Bewegungen, geistige Anstrengungen).

Betreffend der ausführlichen Literatur verweise ich auf die oben zitierte Arbeit von *R. Hopmann.*

(Aus dem Staatsinstitut für Physiatrie und Orthopädie in Moskau. — Direktor: Prof. *S. Wermel.*)

# Ein Beitrag zur Calcium-Ionentherapie bei Herzerkrankungen.

Von
**Prof. S. Wermel †.**

*(Eingegangen am 4. Mai 1926.)*

Die Bedeutung der Calcium-Ionen für die Tätigkeit des Herzens darf wohl als hinlänglich geklärt betrachtet werden; diese Frage ist von *Ringer* in der Krausschen Klinik, sowie von einigen anderen Forschern einem eingehenden Studium unterworfen worden. Es konnte festgestellt werden, daß ein Überschuß an Ca-Ionen in der Nährflüssigkeit die Systole des Herzens verstärkt. Besonderes Interesse verdienen diejenigen Experimente, welche die Bedeutung des Calciums für die Wirkung eines anderen Medikamentes auf das Herz auseinandersetzen. *Zondek*[1]) konnte am überlebenden Froschherzen zeigen, daß die Ca-Ionen der paralysierenden Einwirkung des Chloralhydrats auf das Herz entgegenwirken. Da das Chloralhydrat nicht nur auf den Herzmuskel, sondern auch auf die Herzganglien einwirkt, so untersuchte er auch die Wirkung des Arsens und des Chinins, welche einen Stillstand des Herzens in der Diastole hervorrufen, indem sie ihre Wirkung hauptsächlich am Herzmuskel, welcher seine Kontraktilität einbüßt, entfalten. Dieselbe kann aber durch Zufuhr von Calcium wiederhergestellt werden. Bei gleichzeitiger Zufuhr von Chinin oder Arsen und Calcium tritt der Herzstillstand verspätet, oder auch überhaupt nicht ein. Derselbe Erfolg kann auch bei Zufuhr von Strophantin beobachtet werden, mit dem Unterschiede jedoch, daß das Calcium eine unmittelbare Wirkung hat, während diejenige des Strophantins allmählich eintritt.

*O. Loewi*[2]) beschäftigte sich mit der Bedeutung der Anwesenheit der Ca-Ionen für die Wirkung des Strophantins. Eine Verstärkung der Systole nach Strophantin kann bei jeder Calciumkonzentration erfolgen; bei Anwesenheit großer Mengen von Calcium tritt die Kontraktionswirkung des Strophantins hervor. Nach *Loewi* kommt dem Strophantin eine für das Calcium sensibilisierende Wirkung auf das Herz zu. Daher kann derselbe Erfolg durch das Calcium allein, ohne Zugabe von Strophantin, erzielt werden. Die Verstärkung der Systole, die Verlang-

samung der Herzkontraktionen, die Irregularität derselben und schließlich der systolische Herzstillstand, wie sie bei Strophantinzufuhr eintreten, können auch durch Ca allein hervorgerufen werden, wenn man die Konzentration desselben in der Ringerschen Lösung, welche das überlebende Herz ernährt, erhöht, insbesondere aber, wenn dem Herzen vorher eine Zeitlang das Ca entzogen worden ist, was seine Ansprechbarkeit dem letzteren gegenüber stets erhöht. Auf Grund seiner experimentellen Arbeiten glaubt *Loewi* behaupten zu können, daß der Mißerfolg der Strophantinzufuhr bei Dekompensation von einer *pathologisch geschwächten Reaktionsfähigkeit des Herzmuskel auf den physiologischen Ca-Gehalt des Blutes abhängt.* Diese geschwächte Reaktionsfähigkeit ist auch die Ursache der Dekompensation; das Strophantin vermag die normale Ansprechbarkeit des Herzens wiederherzustellen. Es kommt somit die Frage auf, ob in diesen Fällen, in denen Strophantin ohne Erfolg bleibt, eine Verbesserung der Herztätigkeit durch Erhöhung der Ca-Konzentration im Blute erzielt werden kann. *Loewi* mißt dieser Frage ein nur theoretisches Interesse bei, da der Erfolg jedenfalls nur ein kurzdauernder sein würde — eine Behauptung, der wir jedoch nicht beipflichten können, worauf wir später noch zurückkommen werden. Da ferner das Strophantin die Ansprechbarkeit des Herzens auf das Ca erhöht, warnt *Loewi* von einer Kombination dieser beiden Arzneimittel. *Zondek* bezweifelt die sensibilisierende Wirkung des Strophantins; die Wirkung der beiden Präparate auf das Herz sei vielmehr identisch. Demgegenüber möchte ich die Arbeiten *Weizsäckers*[3]) zitieren, welche beweisen, daß bei einer regelmäßigen, nicht beschleunigten Herzarbeit und bei nicht zu starker Belastung des Herzens, Strophantin die Herztätigkeit nicht erhöht; nur in den Fällen, in denen die Störung der Herzarbeit durch einen Mangel an Calcium in der Nährflüssigkeit hervorgerufen ist, kommt dem Strophantin eine spezifisch regulierende Wirkung zu.

Andere Forscher [*Schlossmann*[4]), *Zondek*[5])] glauben die Abhängigkeit der Wirkung der Digitalispräparate von dem normalen Konzentrationsverhältnis des K und Ca bewiesen zu haben. Es schien daher interessant, eine Kombination von Digitalis und Calcium auch klinisch zu erproben. *Singer*[6]) konnte einen günstigen Erfolg von einer derartigen Kombinationstherapie selbst in schwersten Fällen von Dekompensation und chronischer Herzschwäche verzeichnen. *Billigheimer*[7]) bestätigt diese Ergebnisse; seiner Aussage nach wirkt die Kombination beider Arzneimittel im Sinne einer Verstärkung der Herztätigkeit; günstige Erfolge wurden mit dieser Therapie bei einigen Formen von Dekompensation und von Arythmia perpetua verzeichnet. *Nathorff*[8]) behandelte seine Kranken mit Cordicaltabletten, welche je 0,025 Pul. fol. Digitalis titr. und 0,2 Calc. lactic. enthielten. In Fällen von Dekompensation, welche sich nur lang-

sam unter der Einwirkung einer reinen Digitalistherapie besserten, konnte er bei erneuter Verschlimmerung einen raschen Erfolg durch gleichzeitige Zufuhr von Calcium und kleinen Digitalisdosen erzielen. Das rasche Eintreten eines günstigen Erfolges bei kombinierter Therapie ist besonders wertvoll, wenn eine schnelle Digitaliswirkung erwünscht ist. Auch ein Präparat, welches Diuretin und $CaCl_2$ enthält, ist empfohlen und auf den Markt gebracht worden.

Es ist somit experimentell sowie klinisch erwiesen, daß dem Ca eine große Bedeutung bei der Regulierung der Herzarbeit zukommt, und daß es ferner imstande ist, die Wirkung unserer gebräuchlichen Herzmittel zu beschleunigen und zu verstärken, was besonders für diejenigen Fälle, in denen die letzteren allein unwirksam sind, von Wichtigkeit ist.

Als weitere Grundlage für eine Ca-Zufuhr bei chronischen Herzleiden können jene Arbeiten gelten, in welchen ein Abfall des Blutcalciumgehaltes und eine Erhöhung der Calciumkonzentration in der Ödemflüssigkeit festgestellt wurde. *Kylin*[9]) konnte in 20 Fällen von essentieller Hypertonie einen niedrigen Calciumgehalt im Blute beobachten; in anderen Fällen blieb freilich der Blutkalkspiegel normal.

Auf Grund dieser Arbeiten beschlossen wir, eine Reihe von Beobachtungen über die Wirkung der Kalksalze bei chronischen Herzleiden, insbesondere bei mehr oder weniger ausgesprochener Herzmuskelschwäche zu unternehmen. Dabei wählten wir aber nicht die allgemein gebräuchlichen Methoden der Ca-Zufuhr (per os oder intravenös), sondern bevorzugten den Weg der Einführung der Ca-Ionen in die Haut mittels des konstanten Gleichstroms. Diese Methode der Einverleibung eines Medikamentes ist ihrem Wesen nach eine *intracutane*. Durch reiche klinische Erfahrung der letzten Jahre haben wir die Vorzüge der intracutanen Anwendung verschiedener Arzneimittel vor allen anderen Methoden (per os, subcutan, intravenös usw.) kennen gelernt. So konnten wir uns davon überzeugen, daß perorale Zufuhr von Aconitin bei Trigeminusneuralgie bei weitem nicht von dem Erfolge begleitet wird, welcher durch Einführung der Aconitin-Ionen mittels des elektrischen Stromes erzielt werden kann; das Gleiche kann auch von der Einführung von Jod, Natrium Salic. usw. behauptet werden. Noch eine andere Ursache bewog uns, diese Anwendungsart zu bevorzugen: wir glaubten uns auf diese Weise dem Verständnis des Mechanismus der Wirkung der Mineralbäder zu nähern; darauf kommen wir an einer anderen Stelle zu sprechen.

Folgende Technik wurde benutzt: da der Dissoziationsgrad der Lösung in einem entgegengesetzten Verhältnis zu ihrer Konzentration steht, so benutzten wir sehr schwache $CaCl_2$-Lösungen (anfangs 1,5 bis 2%, später 1%). Somit durften wir eine fast völlige Dissoziation des Salzes in unseren Lösungen voraussetzen. Eine positive Wirkung derartiger schwacher Lösungen konnte durch Experimente an überlebenden

Froschherzen, bei denen eine Ringersche Lösung mit nur 0,2% Kalkgehalt benutzt wurde, bestätigt werden. Überhaupt führten alle Experimente, welche zwecks der Erforschung der Ca-Ioneneinwirkung auf die Herzarbeit unternommen wurden, zu dem Ergebnis, daß der Erfolg nicht von dem absoluten Gehalt einer Lösung an Ca-Ionen, sondern von der Abnahme der Konzentration abhängig ist. Eine große Elektrode (400—600 qcm) wurde mit der betreffenden Lösung benetzt und am Rücken des Patienten befestigt; die zweite Elektrode benetzten wir mit einfachem Leitungswasser und befestigten sie am Unterschenkel. Erstere wurde mit dem positiven, letztere mit dem negativen Pol verbunden. Der Strom wurde so stark gegeben, als der Patient ertragen konnte (30—60 MA); jede Sitzung dauerte 25—30 Minuten. Im ganzen haben wir bis jetzt auf diese Weise 61 Patienten behandelt. Von diesen litten 48 an Myokarditis, 9 an Endokarditis chron. (Affectio mitralis — 7 Fälle, insuff. valv. aortae — 2 Fälle), 4 an Endokarditis subacuta. Bei allen Kranken konnte eine mehr oder minder ausgesprochene Schwäche des Herzmuskels vermerkt werden (beschleunigter Puls, Dyspnoe, Herzdilatation verschiedenen Grades, Leberschwellung); mehrere klagten auch über anginöse Erscheinungen.

In 3 Fällen von Myokarditis mußte die Behandlung nach 2—3 Sitzungen aufgehoben werden, da die Kranken über Übelkeit, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, schlechtes Allgemeinbefinden usw. klagten. Bekanntlich können dieselben Erscheinungen auch nach intravenöser Calciumzufuhr auftreten (*Zondek*). Demgegenüber fühlten sich alle übrigen Kranken nach jeder Prozedur ganz besonders frisch und wohl; einige konnten wieder gut schlafen. Nach 10—15 Prozeduren schwanden gewöhnlich alle Symptome der Dekompensation: die Atemnot, sowie die unangenehmen Empfindungen in der Herzgegend verschwanden; der Puls wurde voller und langsamer, das Herz wurde kleiner, die Herztöne, welche vorher dumpf gewesen waren, wurden klangvoller, die Leberschwellung nahm ab. Die Kranken erlangten wieder ihre Arbeitsfähigkeit. Viele dieser Patienten, die vor Beginn der Behandlung sich nicht ohne stärkere Atemnot auf ebener Fläche bewegen konnten, stiegen am Schluß derselben verhältnismäßig leicht sogar bis in den 3. Stock, wo sich unsere Krankenstation befindet. Aus Raummangel beschränke ich mich auf die Mitteilung einiger besonders bemerkenswerter Fällen.

*Fall 6.* P., Krankenschwester, 56 Jahre alt. Dekompensationserscheinungen, Augenliderödem, desgleichen an den Unterschenkeln, Stauungsrasselgeräusche in beiden Lungen. Die Pat. erhielt Adonis vernalis; die Ödeme und Rasselgeräusche gingen nicht zurück, die Atemnot blieb bestehen. Nach 3 Wochen wurde die medikamentöse Behandlung aufgehoben und mit der Ca-Ionentherapie begonnen. Nach 5 Prozeduren verschwanden die Rasselgeräusche und die Ödeme; das Herz wurde kleiner. Die Kranke konnte zu ihrer Arbeit zurückkehren.

*Fall 7.* Z., Professor an der Moskauer Universität, 39 Jahre alt. Klagt über Atemnot beim Gehen, sowie über unangenehme Empfindungen in der Herzgegend und rasche Ermüdbarkeit bei der Arbeit. Objektiv: Herz 4 cm rechts vom Sternalrand, links über der Mamillarlinie; Töne dumpf. Puls 78 in 1 Min., regelmäßig, schwach gefüllt. Die Leber tritt 3 Querfinger unter dem Rippenrand hervor. Nach 15 Prozeduren ist das Herz kleiner, die Grenzen sind fast normal, der Puls ist voller. Der Blutdruck betrug vor der Behandlung 129/90 nach *Riva-Rocci* und ist unverändert geblieben. Der Leberrand tritt 1 Querfinger unter dem Rippenrande hervor. Das Allgemeinbefinden des Patienten ist subjektiv sehr gut. Er kann seine Arbeit mit der früheren Leichtigkeit leisten und bewegt sich ohne Atemnot.

*Fall 8.* K., Architekt, 59 Jahre alt. Klagt über quälende Atemnot und charakteristische Symptome von Angina pectoris, welche täglich auftreten. Die Erkrankung besteht seit 3 Jahren; der Pat. gebrauchte während dieser ganzen Zeit Nitroglycerin, Strophant, Diuretin, Strychnin usw. Mit 15 Jahren akuter Gelenkrheumatismus. Herz: rechts 4 cm vom Sternalrand, links 2 cm außerhalb der Mamillarlinie. Töne dumpf; über der Aorta leises systolisches Geräusch. Puls 84 in 1 Min., regelmäßig, mäßig gefüllt. Blutdruck 145/60 nach *Riva-Rocci.* In den unteren Lungenteilen einzelne Rasselgeräusche. Calcium-Ionentherapie. Nach 5 Prozeduren weitgehende Besserung. Die anginösen Symptome sind schwächer geworden und treten seltener auf. Die Herzgrenzen sind unverändert. Nach weiteren 10 Prozeduren ist das Allgemeinbefinden sehr gut. Während der letzten Tage sind keine anginösen Erscheinungen aufgetreten; die Dyspnoe ist bedeutend geringer geworden. Herzgrenzen: rechts über dem rechten Sternalrand, links innerhalb der Mamillarlinie. Puls 68 in 1 Min., regelmäßig und von guter Füllung. Blutdruck 135/60 nach *R.-R.*

*Fall 9.* S., Arzt, 33 Jahre alt. Klagt über Schmerzen in der Herzgegend, welche nach dem linken Arm ausstrahlen, und über Arrhythmie. Im Jahre 1915 Nierenkolik mit Hämaturie; 1919 Typhus exanthem.; seitdem Dyspnoe; seit 1923 Schmerzen in der Herzgegend, welche nach dem linken Arm ausstrahlen. Herz: 1 cm rechts vom Sternalrand, links 1 cm nach innen von der Mamillarlinie. Töne rein; nach je 6—7 Herzschlägen Aussetzungen. Calcium-Ionentherapie. Schon nach den ersten Prozeduren schwanden die Schmerzen in der Herzgegend, und die Dyspnoe wurde bedeutend geringer. Nach 20 Prozeduren behauptet der Pat. gesund zu sein, kann ohne Atemnot Treppen steigen, hat keine Schmerzanfälle. Puls fast regelmäßig: 2—3 Aussetzungen in 1 Min.

*Fall 10.* W., Lehrerin, 30 Jahre alt. Klagt über Anfälle von Atemnot und Herzbeklemmungen. Krankheitsdauer 3 Jahre. Die Anfälle treten etwa 2 mal im Monat auf. Den Frühling des Jahres 1924 verbrachte die Pat. in der Krim, fühlte sich aber noch schlechter; es traten Ödeme an den Beinen auf. Herzgrenzen: $^1/_2$ cm rechts vom Sternalrand; linke Grenze über der Mamillarlinie. Töne rein. Puls unregelmäßig, kaum fühlbar. Lungen ohne Befund. Die Diagnose lautete: Bronchialasthma mit Dekompensationserscheinungen (Arrhythmie, Ödeme, geringe Herzerweiterung). Calcium-Ionentherapie. Schon nach 3 Prozeduren hören die Anfälle von Dyspnoe auf. Nach 15 Sitzungen fühlt sich die Pat. sehr gut. Die Herzgrenzen sind normal, der Puls von viel besserer Füllung, vollkommen regelmäßig. Wir hatten Gelegenheit, die Kranke nach 3 Monaten wiederzusehen. Das Allgemeinbefinden bleibt nach wie vor gut.

*Fall 1.* D., Arzt, 48 Jahre alt. Aufnahme am 31. I. 1925. Klagt über Herzklopfen, Dyspnoe, besonders beim Gehen, und Schmerzen im linken Schultergelenk. Am 9. XI. 1924 zerquetschte der Pat. in der Hand während der Arbeit ein Reagensglas mit einer Streptokokkenkultur. Am nächsten Tage hohes Fieber

(39,6°), Schüttelfrost, Schmerzen im linken Zeigefinger. 2 Tage später bildet sich ein Absceß; nach Eröffnung desselben bleiben Fieber und Schmerzen bestehen. Die Eiterung greift auf die Sehnenscheide über. Erneute Incision. Aufnahme auf der Chirurgischen Klinik der Moskauer Universität. Das Fieber fällt allmählich, die Wunde heilt zu. Jedoch bemerkt der Kranke bald darauf Ödeme an den Beinen; es stellen sich Herzschwäche und Dyspnoe ein. Es gelang die Ödeme zu beseitigen; die Dyspnoe und eine leichte Erregbarkeit des Herzens blieben bestehen. Mit diesen Erscheinungen, sowie mit einer begrenzten Beweglichkeit des linken Schultergelenks und mit nicht völlig geheilter Wunde an der linken Hand wurde der Kranke ins Institut aufgenommen. Verdauungskanal und Lungen o. B. Herz: Dyspnöe. Rechte Grenze über dem rechten Sternalrand, linke Grenze 2 cm innerhalb der Mamillarlinie. Unreinheit des 1. Tones an der Herzspitze. Puls 75 in 1 Min., von mittlerer Füllung und Spannung, leicht erregbar. Blutdruck 98/60 nach *R.-R.* Röntgenoskopie: „Greisenherz". Rechte Grenze über dem Sternalrand, linke Grenze innerhalb der Mamillarlinie.

Calcium-Ionentherapie; doch mußte der Beginn der Behandlung aufgeschoben werden, weil am Tage nach der Aufnahme die Temperatur wieder auf 40° stieg, und eine Schwellung an der linken Hand auftrat (Tendovaginitis purulenta). Nach Incision Entfieberung.

Schon 2 Stunden nach der ersten Calciumprozedur tritt eine ausgesprochene Empfindung des Wohlseins ein. Während der 3. Prozedur wurde die positive Elektrode anstatt mit der $CaCl_2$-Lösung mit einer 2 proz. NaCl-Lösung in destilliertem Wasser benetzt. Trotzdem der Pat. darüber nicht in Kenntnis gesetzt worden war, bemerkte er, daß er sich dieses Mal nach der Prozedur nicht so erfrischt fühle, wie nach den 2 ersten. Nach 10 Prozeduren keine Dyspnoe; der Pat. kann die 3 Stock hohe Treppe leicht und rasch bewältigen. Herzgrenzen normal, Töne klarer, reiner. Puls 76 in 1 Min., gut gefüllt. Blutdruck 105/80 nach *R.-R.* Der Pat. verläßt das Institut in sehr gutem Zustande.

*Fall 2.* G., 51 Jahre alt. Aufnahme am 20. I. 1925. Klagt über Schwäche und unangenehme Empfindungen in der Herzgegend, Dyspnoe beim Gehen, besonders beim Treppensteigen. Anamnese: Vor 6 Wochen Angina mit hoher Temperatur, darauf Herzschwäche; kann nicht arbeiten. Herz rechts 2 cm außerhalb des Sternums, links über der Mamillarlinie; obere Grenze 4. Rippe. Dumpfe Töne, Akzent über der Aorta. Puls von mittlerer Füllung und Spannung, äußerst labil: bei Ruhe 60 in 1 Min., nach leichter Bewegung 80. Blutdruck 110/65 nach *R.-R.*

Calcium-Ionentherapie. Nach der 4. Prozedur ist das Allgemeinbefinden gut; die unangenehmen Empfindungen in der Herzgegend sind geschwunden. Rechte Herzgrenze: rechter Sternalrand, linke Grenze über der Mamillarlinie. Töne klarer. Puls 66 in 1 Min.; Beschleunigung nach Bewegung um 5—8 Schläge.

Im ganzen hat der Pat. 10 Prozeduren erhalten. 2 Stunden nach jeder Sitzung tritt ein Zustand einer gewissen Euphorie ein, welcher bis zum Abend anhält. Einen ähnlichen Zustand behauptet der Pat. nach kohlensauren Bädern in Kislowodsk empfunden zu haben. Herzgrenzen normal, Töne ziemlich klar, Puls 66 in 1 Min., von befriedigender Füllung. Blutdruck 110/75 nach *R.-R.* Subjektiv weitgehende Besserung; steigt 3 Treppen ohne Beschwerden.

*Fall 3.* G., 41 Jahre alt. Klagt über Schmerzen in der Herzgegend und über eine Empfindung „als ob das Herz stillstände". Schwäche, Blutandrang zum Kopf. Alle diese Erscheinungen treten periodisch, anfallsweise auf.

Anamnese: Im Jahre 1908 Typhus exanthem., Typhus recurrens, Typhus abdom., Malaria. Im Jahre 1915 Lungenentzündung, 1919 schwere Dysenterie, 1921 8 Monate lang Leberschmerzen, Ikterus, Achylie, 1923 Appendicitis, Opera-

tion; gleichzeitig Periproktitis, Operation; nach derselben bleibt eine Fistula ani bestehen. Seit Dezember 1924 Herzanfälle, Schmerzen in der Herzgegend und Herzbeklemmungen. Während des Anfalls Schwäche, Pat. kann sich nicht bewegen und nicht tief Atemholen. Derartige Anfälle wiederholen sich 2—3 mal täglich, zuweilen öfter. Der Pat. war schon längere Zeit in Behandlung; doch konnte bis jetzt kein befriedigender Erfolg erzielt werden. Am 6. III. erfolgte die Aufnahme ins Institut.

Nach dem Essen dumpfe Schmerzen im Epigastrium. Leberrand bei Druck etwas schmerzhaft. Herz: Schwacher Herzstoß im 5. Intercostalraum innerhalb der Mamillarlinie. Rechte Herzgrenze über dem rechten Sternalrande, Töne dumpf. Blutdruck 100/68 nach *R.-R.* Puls 84 in 1 Min., regelmäßig, von mittlerer Füllung. Röntgenoskopie: Herz von normaler Größe und Konfiguration. Nervensystem: Schlaf unruhig, häufige Kopfschmerzen, Schwindel. Krampfartige Zuckungen in den Beinen. Stark gesteigerte Kniereflexe.

Die klinische Beobachtung zeigte, daß die Anfälle nicht anginösen Charakters sind. Sie werden von einer mäßigen Pulsbeschleunigung bis 90 Schläge in 1 Min. begleitet; dabei bleibt der Puls regelmäßig und rhythmisch; die Atmung ist etwas beschleunigt; keine Schmerzen. Diagnose: Neurasthenie, Neurosis cordis.

Calcium-Ionentherapie. Nach der 1. Prozedur sehr gutes Allgemeinbefinden; der ganze Tag verging ohne Anfall. Puls 84 in 1 Min.; Blutdruck 110/80 nach *R.-R.* Am nächsten Tage nach zufälliger Aufregung wieder ein Anfall. Im ganzen erhielt der Pat. 8 Prozeduren und verließ das Institut in bedeutend gebessertem Zustande. Allgemeinbefinden gut. Die Anfälle sind während der letzten Woche seltener aufgetreten und waren von nur kurzer Dauer. Puls 72—78 in 1 Min., regelmäßig.

*Chronische Endokarditis* (*Vitium cordis*). *Fall 4.* Insuff. valv. aortae. Z., 42 Jahre alt, bekleidet einen verantwortlichen Posten. Klagt über Dyspnoe, Herzklopfen, Verlust der Arbeitsfähigkeit. Ist bereits viel und erfolglos medikamentös behandelt worden.

Herz: Rechter Herzrand 2 cm rechts vom Sternalrand, linker Herzrand 3 cm außerhalb der Mamillarlinie; paukender 1. Ton an der Herzspitze, diastolisches Geräusch über der Aorta. Pulsus celer, 92 in 1 Min., regelmäßig.

Calcium-Ionentherapie. Nach 12 Prozeduren weitgehende Besserung. Herzgrenzen: rechts über dem rechten Sternalrand, links 2 cm hinter der Mamillarlinie. 5 Monate später: Der Pat. ist zu seiner Berufsarbeit zurückgekehrt und arbeitet ohne Unterbrechungen; das Allgemeinbefinden bleibt gut; linker Herzrand über der Mamillarlinie.

*Fall 5.* Affectio mitralis. S., Kontoristin, 30 Jahre alt. Klagt über Dyspnoe beim Gehen, unregelmäßige Herztätigkeit, Herzanfälle, Schwäche.

Anamnese: Mit 6 Jahren akuter Gelenkrheumatismus, mit 12 Jahren Exacerbation mit Herzbeschwerden. Seit dem 20. Lebensjahre treten Schmerzen in der Herzgegend auf. Im Laufe der letzten 2 Jahre hatte die Kranke 5 Anfälle, welche sich in starker Dyspnoe, Druck- und Beklemmungsgefühl im Herzen, Cyanose, Erkalten der Extremitäten usw. äußerten. Herz rechts 4 cm außerhalb des Sternalrandes, links 2 cm hinter der Medioclavicularlinie, oben am oberen Rande der 4. Rippe. Umschriebener Herzstoß im 6. Intercostalraum. An der Herzspitze zwei Geräusche: ein systolisches und ein diastolisches. Akzent über dem 2. Pulmonalton. Puls 78 in 1 Min., unregelmäßig, von mittlerer Füllung; Leber 2 Querfinger unter dem Rippenrand, weich.

Calcium-Ionentherapie. Während der ersten Prozeduren wurde der Puls regelmäßig, und diese Regelmäßigkeit hielt jedesmal etwa 1—2 Stunden an. Nach jeder Prozedur schlief die Pat. lange und fest. Nach 10 Prozeduren wurde die Herztätigkeit dauernd regelmäßig. Gleichzeitig besserte sich das Allgemein-

befinden; die Pat. kann auf flachem Terrain rasch und ohne Atemnot gehen; nur beim Treppensteigen tritt Atemnot ein. Herzgrenzen unverändert. Verläßt das Institut nach 15 Prozeduren in gutem Zustande; ist arbeitsfähig geworden.

*Endocarditis subacuta.* Von den 4 behandelten Fällen konnten wir in einem Falle eine merkliche Besserung erzielen; in den anderen 3 blieb die Ionentherapie ebenso erfolglos wie die medikamentöse Behandlung. Wir wollen die einzelnen Fälle nicht ausführlich beschreiben, sondern nur zusammenfassend berichten, und zwar zunächst über die ungünstigen:

*Fall 1.* P., Ärztin. Schwere Myokarditis, Nephroso-Nephritis, Symptome von Delirium cordis. Rechter Herzrand 6 cm außerhalb des rechten Sternalrandes, linker Herzrand 4 cm hinter der Medioclavicularlinie. Das Elektrokardiogramm zeigt deutliches Herzflimmern. Die Kranke ist schon seit ca. 1 Jahr bettlägerig und ist mit den verschiedensten Cardiaca behandelt worden. Die Calcium-Ionentherapie ist auch erfolglos geblieben; das Allgemeinbefinden besserte sich zwar, doch blieb der objektive Befund unverändert; nur die Herzdämpfung wurde etwas kleiner. Daher gingen wir zur medikamentösen Therapie über und gaben der Pat. Digitalis und Diuretin; jedoch auch mit nur zweifelhaftem Erfolg. Darauf kehrten wir wieder zur Ionentherapie zurück, welche scheinbar keinen positiven Erfolg brachte. Aber während zuvor das Digalen keine Besserung hervorzurufen vermochte, bewirkte es jetzt eine weitgehende Besserung, welche möglicherweise der summierten Wirkung des Medikamentes und des Calciums zugeschrieben werden dürfte, was auch den experimentellen Ergebnissen entsprechen würde.

*Fall 2.* S., Mitralstenose. Nach der 2. Prozedur Dyspnoe, nach der 4. Ödeme.

*Fall 3.* W., Myokarditis. Hysterisch. Nach der 1. Prozedur starke Erregung mit Tränen, Geschrei, Krämpfen, Kopfschmerzen und Übelkeit. Nach der 2. Prozedur wiederholten sich dieselben Erscheinungen, so daß die Behandlung aufgehoben werden mußte. Außer diesen Fällen hatten wir noch 2, in welchen nach der 2. resp. 4. Prozedur Dyspnoe auftrat.

In allen anderen Fällen konnte deutliche Besserung erzielt werden, indem die Patienten von allen Krankheitssymptomen — Dyspnoe, Schmerzen in der Herzgegend, Leberschwellung, Stauungsrasselgeräusche in den Lungen, Ödem usw. — mehr oder weniger befreit wurden; dabei besserte sich das Allgemeinbefinden, und die Kranken fühlten sich kräftiger. Die Größe der Herzdämpfung wurde durch jede einzelne Prozedur nicht beeinflußt; jedoch nach einer Reihe von Prozeduren (5—15) wurde das stark vergrößerte Herz deutlich kleiner; bei geringer Herzerweiterung konnte keine Veränderung konstatiert werden. Die Größe der Herzdämpfung wurde stets durch Röntgenoskopie kontrolliert. Der beschleunigte Puls wurde langsamer, während dagegen ein allzu langsamer Puls beschleunigt werden konnte. Auf die Pulsveränderungen wollen wir noch später zurückkommen. In der Höhe des Blutdrucks konnten keine nennenswerten Veränderungen gefunden werden (Schwankungen um 5—10 mg Hg zogen wir nicht in Betracht).

Somit bestätigten unsere klinischen Ergebnisse die Möglichkeit einer energischen Einwirkung der Calcium-Ionentherapie auf das Herz in vollem Maße. Selbstverständlich kann es sich dabei nicht um vollkommene

Heilung, sondern nur um eine mehr oder weniger weitgehende Besserung handeln. Doch konnte eine Besserung auch in solchen Fällen erzielt werden, die zuvor allen unseren gebräuchlichen therapeutischen Maßnahmen trotzten.

Dennoch erschien es wünschenswert, auch objektive Beweise für den Übertritt des Calciums ins Blut bei dieser Art der Einführung zu erhalten. In erster Linie unternahmen wir direkte quantitative Calciumbestimmungen im Serum unserer Patienten. Leider konnten aber diese Untersuchungen nicht bei allen Patienten ausgeführt werden, da ein Teil derselben gegen die mehrfach wiederholten Venenpunktionen protestierte; andere erschienen nach erlangter Besserung überhaupt nicht mehr in der Sprechstunde. Tab. 1 bringt die Ergebnisse der Calciumbestimmungen im Serum (nach *Tisdall*) vor und nach der Behandlung.

*Tabelle 1.*

| | | Vor der Behandlung mg-% | Nach der Behandlung mg-% |
|---|---|---|---|
| 1 | P., Myokarditis | 11,2 | 12,6 |
| 2 | S., Vitium cordis | 11,0 | 11,4 |
| 3 | K., Myokarditis | 11,2 | 11,7 |
| 4 | P., Myokarditis | 10,8 | 11,2 |
| 5 | V., Asthma bronch. | 10,8 | 13,0 |
| 6 | S., Myokarditis | 10,8 | 11,8 |
| 7 | S., Asthma bronch. | 12,0 | 12,0 |
| 8 | K., Myokarditis | 11,2 | 13,0 |
| 9 | W., Myasthenia cordis | 10,3 | 11,5 |
| 10 | S., Vitium cordis | 12,5 | 12,8 |
| 11 | L., Myokarditis | 11,2 | 11,8 |
| 12 | L., Myokarditis | 11,0 | 11,0 |
| 13 | W., Myokarditis | 11,3 | 11,7 |
| 14 | B., Vitium cordis | 10,5 | 11,6 |
| 15 | L., Myokarditis | 11,7 | 12,2 |

Der Serumkalkspiegel ist bei 15 Patienten vor und nach der Behandlung bestimmt worden und zwar konnte 13 mal Erhöhung des Kalkwertes gefunden werden. In einem Fall (Nr. 7) ist die 1. Untersuchung irrtümlicherweise nicht vor Beginn der Behandlung, sondern erst nach 10 Prozeduren ausgeführt worden; hier können wir also nur sagen, daß weitere 10 Prozeduren keinen Calciumanstieg bewirkten; welchen Einfluß die ersten 10 Prozeduren hatten, ist uns nicht bekannt. Warum in Fall 12 der Kalkwert sich nicht verändert hat, ist schwer zu entscheiden. Unsere Ergebnisse gewinnen an Interesse, besonders, weil, wie zahlreiche Beobachtungen lehren, selbst intravenös eingeführtes Calcium schon in kurzer Zeit wieder ausgeschieden wird. So konnte *Géza Hétenyi*[10]) bereits 10 Minuten nach der Injektion nur einen Teil des eingeführten

Calciums wiederfinden; 1 Stunde später war die Kalkspiegelerhöhung gleich 0. *Kaelwel*[11]) fand $^1/_2$ Stunde nach der Injektion von Kalksalzen keinen Calciumanstieg im Blut, obgleich die von ihm eingeführte Calciummenge dem gesamten Gehalt des Blutes an Calcium entsprach, der Calciumgehalt sich also hätte verdoppeln müssen. Dagegen steigt bei unserer Methode der Einführung der Kalkspiegel in der weit größten Mehrzahl der Fälle. Dieses abweichende Verhalten könnte durch die langsamere Resorption der Kalksalze, welche auch eine langsamere Ausscheidung zur Folge hat, erklärt werden. Daß die Kalkretention im Organismus keine dauernde ist, zeigten wiederholte Bestimmungen bei 2 Patienten, bei welchen unmittelbar nach der Prozedur Erhöhung des Kalkspiegels, 4—6 Tage später nach Aussetzen der Behandlung Rückkehr zum Ausgangswert gefunden werden konnte.

Ein deutliches Bild von dem Einfluß der Calcium-Ionentherapie auf den Serumkalkspiegel gibt folgender Fall:

R., Arzt, 40 Jahre alt. Klagt über Dyspnoe, Herzklopfen und Schmerzen in der Herzgegend. Die Dyspnoe dauert schon seit 1 Jahr; die Schmerzen sind erst vor 1 Monat aufgetreten und zwar nach zu reichlichem Alkoholgenuß im Laufe von 3 Tagen. Bei der ersten Untersuchung: Herz 3 cm vom rechten Sternalrand, 2 cm innerhalb der Mamillarlinie. Töne etwas gedämpft. Puls regelmäßig, 62 in 1 Min., schwach gefüllt. Blutdruck 120/90 nach *R.-R.* Therapie: Kohlensaure Bäder; Besserung. Nach dem 13. Bade erkrankte der Pat. an Grippe, was den Zustand wieder verschlimmerte. Weitere 2 Bäder brachten keine Erleichterung. Serumkalkgehalt vor der Behandlung 11 mg-%, nach dem 15. Bade 11,2 mg-%. Beginn der Ca-Ionentherapie. Nach 15 Prozeduren ist das Allgemeinbefinden bedeutend gebessert, die Schmerzen in der Herzgegend sind verschwunden, die Atemnot sogar nach Treppensteigen nur unbedeutend. Der Calciumgehalt des Serums ist nach 15 Prozeduren von 11,2 mg-% auf 12,6 mg-% gestiegen. Diese Ergebnisse zeugen deutlich von einem Übertritt des Kalkes ins Blut und seinem Verweilen daselbst noch einige Zeit nach der Behandlung.

Wir beabsichtigten ferner bei unseren Kranken eine Messung der Kalkausscheidung im Urin vorzunehmen. Nach *Loewy* ist dieselbe ziemlich konstant und beträgt 0,2—0,3 g täglich.

*Tabelle 2.*

1. L., Endokarditis.

| | |
|---|---|
| Nach 9 Prozeduren Kalkausscheidung im Urin | 0,300 g = 0,016% |
| „ 11 „ „ „ „ | 0,398 g = 0,028% |
| „ 3 Tagen ohne Behandlung . . . . . . | 0,130 g = 0,010% |
| „ der 11. und 12. Prozedur . . . . . . . | 0,190 g = 0,025% |
| „ 1 Tage ohne Behandlung . . . . . . . | 0,242 g = 0,019% |
| „ der 14. und 15. Prozedur . . . . . . . | 0,310 g = 0,021% |
| Behandlung aufgehoben. . . . . . . . . . | 0,258 g = 0,023% |
| „ „ . . . . . . . . . . | 0,242 g = 0,019% |
| „ „ . . . . . . . . . . | 0,127 g = 0,013% |

2. M., Endokarditis.

| | |
|---|---|
| Vor Beginn der Behandlung Ca-Ausfuhr im Urin | 0,130 g = 0,011% |
| Prozedur: Ca-Ausfuhr im Urin . . . . . . . | 0,258 g = 0,019% |
| Unterbrechung: Ca-Ausfuhr im Urin . . . . . | 0,248 g = 0,019% |
| Prozedur: Ca-Ausfuhr im Urin . . . . . . . | 0,300 g = 0,025% |

Aus Raummangel bringen wir nur 2 Beispiele. Diesen Untersuchungen darf keine große Bedeutung beigemessen werden, da die Patienten sich nicht in Gleichgewichtszustand befanden, und auch während der ganzen Behandlung willkürlich gewählte Nahrung genossen. Ferner wird möglicherweise das Calcium aus der Haut nicht gleichmäßig resorbiert; andererseits muß die Ausscheidung nicht immer im Laufe der nächsten 24 Stunden nach der Behandlung erfolgen. Daher können die Schwankungen des Kalkgehalts im Urin nicht genau den Prozeduren entsprechen. Dennoch fällt z. B. im 1. Falle die allmähliche Abnahme der Kalkausscheidung nach Schluß der Behandlung auf.

*Tabelle 3.*

| | Beginn der Gerinn. | Ende der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|
| Vor der Prozedur . . . . | 1 Min. 00 Sek. | 2 Min. 40 Sek. | 1 Min. 40 Sek. |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 45 „ | 1 „ 30 „ | 0 „ 45 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 30 „ | 3 „ 00 „ | 1 „ 30 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 30 „ | 1 „ 00 „ | 0 „ 30 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 30 „ | 3 „ 20 „ | 1 „ 50 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 45 „ | 1 „ 25 „ | 0 „ 40 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 20 „ | 3 „ 10 „ | 1 „ 50 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 55 „ | 1 „ 35 „ | 0 „ 40 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 30 „ | 2 „ 50 „ | 1 „ 20 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 50 „ | 1 „ 35 „ | 0 „ 45 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 00 „ | 2 „ 15 „ | 1 „ 15 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 25 „ | 0 „ 50 „ | 0 „ 25 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 10 „ | 2 „ 40 „ | 1 „ 30 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 25 „ | 1 „ 5 „ | 0 „ 30 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 5 „ | 2 „ 40 „ | 1 „ 35 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 30 „ | 1 „ 00 „ | 0 „ 30 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 30 „ | 3 „ 20 „ | 1 „ 50 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 25 „ | 1 „ 10 „ | 0 „ 45 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 40 „ | 2 „ 50 „ | 1 „ 10 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 25 „ | 1 „ 00 „ | 0 „ 35 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 45 „ | 3 „ 25 „ | 1 „ 40 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 1 „ 00 „ | 1 „ 35 „ | 0 „ 35 „ |
| Vor der Prozedur . . . | 1 „ 55 „ | 3 „ 55 „ | 2 „ 00 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 30 „ | 1 „ 00 „ | 0 „ 30 „ |
| Vor der Prozedur . . . | 1 „ 50 „ | 3 „ 00 „ | 1 „ 10 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 1 „ 30 „ | 2 „ 15 „ | 0 „ 45 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 00 „ | 2 „ 55 „ | 1 „ 55 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 25 „ | 1 „ 5 „ | 0 „ 40 „ |
| Vor der Prozedur . . . . | 1 „ 25 „ | 3 „ 00 „ | 1 „ 35 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 30 „ | 1 „ 00 „ | 0 „ 30 „ |
| Vor der Prozedur . . . | 1 „ 45 „ | 2 „ 50 „ | 1 „ 5 „ |
| Nach der Prozedur . . . | 0 „ 40 „ | 1 „ 5 „ | 0 „ 25 „ |

Sehr interessante Ergebnisse erhielten wir bei der Untersuchung der Blutgerinnung. Schon a priori hätte man sagen können, daß die Blutgerinnung bei unseren Kranken nach der Prozedur beschleunigt sein müsse, da diese Wirkung gewöhnlich bei peroraler oder intravenöser Calciumverabreichung beobachtet werden kann. Tatsächlich erhielten wir eine derartige Wirkung, und zwar wurde die 2. Untersuchung 1 Stunde nach der Prozedur ausgeführt (s. Tab. 3).

Die Ergebnisse der Untersuchungen bestätigten somit unsere Vermutung in vollem Maße. Es mußte aber noch die Möglichkeit einer ähnlichen Einwirkung des Gleichstromes als solchen, ohne Calciumzufuhr, ausgeschlossen werden. Zu diesem Zwecke bestimmten wir die Blutgerinnung, nachdem wir die Elektroden mit einer Kochsalzlösung in destillierten Wasser benetzt hatten. Dieselben Patienten wurden abwechselnd mit Calciumlösungen und mit Kochsalzlösungen behandelt. Wir bringen 2 Beispiele:

| | | Beginn der Gerinn. | Ende der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|---|
| 1. $CaCl_2$ | Vor der Prozedur | 2 Min. 24 Sek. | 3 Min. 5 Sek. | 1 Min. 26 Sek. |
| | Nach der Prozedur | 0 „ 30 „ | 1 „ 00 „ | 0 „ 30 „ |

*Bedeutende Beschleunigung.*

| | | Beginn der Gerinn. | Ende der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|---|
| $NaCl_2$ | Vor der Prozedur | 1 Min. 36 Sek. | 3 Min. 18 Sek. | 1 Min. 42 Sek. |
| | Nach der Prozedur | 2 „ 40 „ | 4 „ 30 „ | 1 „ 50 „ |

*Bedeutende Verlangsamung.*

| | | Beginn der Gerinn. | Ende der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|---|
| 2. $CaCl_2$ | Vor der Prozedur | 1 Min. 25 Sek. | 2 Min. 40 Sek. | 1 Min. 15 Sek. |
| | Nach der Prozedur | 0 „ 40 „ | 1 „ 17 „ | 0 „ 37 „ |

*Beschleunigung.*

| | | Beginn der Gerinn. | Ende der Gerinn. | Dauer der Gerinn. |
|---|---|---|---|---|
| $NaCl_2$ | Vor der Prozedur | 2 Min. 3 Sek. | 3 Min. 20 Sek. | 1 Min. 17 Sek. |
| | Nach der Prozedur | 2 „ 5 „ | 4 „ 10 „ | 2 „ 5 „ |

*Verlangsamung.*

Somit bewirkt die Behandlung mit Gleichstrom ohne Calcium keine Beschleunigung, sondern sogar eine Verlangsamung der Blutgerinnung.

*Wirkung auf den Puls und den Blutdruck. Billigheimer* führte Gesunden und Herzkranken intravenös eine 10proz. $CaCl_2$-Lösung ein und fand stets eine Verlangsamung des Pulses. Die maximale Wirkung trat schon im Laufe der ersten 2—5 Minuten ein, während im Laufe der nächsten 25—30 Minuten sich wieder die früheren Verhältnisse einstellten. In einigen Fällen konnte *Billigheimer* zuerst eine Beschleunigung beobachten. Auf einen abnorm beschleunigten Puls übte die Kalkzufuhr eine stark verlangsamende Wirkung aus, zuweilen aber blieb jegliche Veränderung aus. Durchschnittlich betrug die Verlangsamung 10—20 Pulsschläge. *Billigheimer* möchte diese Wirkung dem ionisierten

Kalk zuschreiben. Bei der Untersuchung des Blutdrucks fand *Billigheimer* leichte Erhöhung des systolischen Drucks (5—10 mm Hg), in gleichem Maße fiel der diastolische Druck. Die Veränderung des Blutdrucks und des Pulses zeugen von einer Verstärkung der Herztätigkeit.

Bei unseren Patienten erhielten wir ähnliche Ergebnisse. In der ersten Zeit zählten wir den Puls nur vor und unmittelbar nach Schluß der Prozedur. Dabei erhielten wir folgende Werte:

*Tabelle 4.*

| Vor der Prozedur | Nach der Prozedur |
|---|---|
| 114 in 1 Min. | 104 in 1 Min. |
| 102 „ 1 „ | 96 „ 1 „ |
| 96 „ 1 „ | 84 „ 1 „ |
| 84 „ 1 „ | 80 „ 1 „ |
| 86 „ 1 „ | 74 „ 1 „ |
| 100 „ 1 „ | 94 „ 1 „ |
| 84 „ 1 „ | 84 „ 1 „ |
| 84 „ 1 „ | 78 „ 1 „ |
| 80 „ 1 „ | 72 „ 1 „ |

Da aber das Calcium nur allmählich ins Blut übergeht, beschlossen wir, den Puls nicht nur vor und unmittelbar nach der Prozedur, sondern auch während derselben, sowie 10, 20 und 30 Min. nach Schluß der Prozedur zu zählen. Auf diese Weise kamen wir zu folgenden Werten:

1. A., Myokarditis.

| | |
|---|---|
| Vor der Prozedur | 96 in 1 Min. |
| 5 Min. nach Beginn der Prozedur | 80 „ 1 „ |
| 10 „ „ „ „ „ | 84 „ 1 „ |
| 15 „ „ „ „ „ | 88 „ 1 „ |
| 20 „ „ „ „ „ | 80 „ 1 „ |
| 25 „ „ „ „ „ | 80 „ 1 „ |
| 10 „ „ Schluß „ „ | 76 „ 1 „ |
| 20 „ „ „ „ „ | 76 „ 1 „ |
| 30 „ „ „ „ „ | 84 „ 1 „ |

2. Sch., Myokarditis.

| | |
|---|---|
| Vor der Prozedur | 70 in 1 Min. |
| 5 Min. nach Beginn der Prozedur | 66 „ 1 „ |
| 11 „ „ „ „ „ | 66 „ 1 „ |
| 15 „ „ „ „ „ | 66 „ 1 „ |
| 20 „ „ „ „ „ | 68 „ 1 „ |
| 25 „ „ „ „ „ | 64 „ 1 „ |
| 10 „ „ Schluß „ „ | 64 „ 1 „ |
| 20 „ „ „ „ „ | 70 „ 1 „ |
| 30 „ „ „ „ „ | 66 „ 1 „ |

3. K., Endokarditis.

| | |
|---|---|
| Vor der Prozedur | 80 in 21 Min. |
| 5 Min. nach Beginn der Prozedur | 72 „ 1 „ |
| 10 „ „ „ „ „ | 72 „ 1 „ |
| 15 „ „ „ „ „ | 72 „ 1 „ |
| 20 „ „ „ „ „ | 72 „ 1 „ |
| 25 „ „ „ „ „ | 72 „ 1 „ |
| 5 „ „ Schluß „ „ | 70 „ 1 „ |
| 10 „ „ „ „ „ | 70 „ 1 „ |
| 15 „ „ „ „ „ | 70 „ 1 „ |

4. S., Myokarditis

| | |
|---|---|
| Vor der Prozedur | 70 in 1 Min. |
| 5 Min. nach Beginn der Prozedur | 66 „ 1 „ |
| 10 „ „ „ „ „ | 62 „ 1 „ |
| 15 „ „ „ „ „ | 60 „ 1 „ |
| 20 „ „ „ „ „ | 60 „ 1 „ |
| 25 „ „ „ „ „ | 60 „ 1 „ |
| 10 „ „ Schluß „ „ | 60 „ 1 „ |

In einigen anderen Fällen konnten wir eine derartige Regelmäßigkeit in der Verlangsamung des Pulses nicht finden, worauf übrigens auch *Billigheimer* hinweist. Ein abweichendes Verhalten wurde von uns bei 2 Patienten mit besonders labilem Puls gefunden; übrigens reagierten diese Patienten in den meisten Fällen mit einer Verlangsamung nach Abschluß der Prozedur.

1. M., Endokarditis.

| | 2 V | 4 V | 5 V | 6 V | 7 V | 9 V |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor der Prozedur . . . . . . . . . | 88 | 88 | 92 | 106 | 106 | 96 |
| 5 Min. nach Beginn derselben . . | 90 | 100 | 90 | 106 | 100 | 98 |
| 10 „ „ „ „ . . | 92 | 100 | 88 | 108 | 100 | 96 |
| 15 „ „ „ „ . . | 92 | 98 | 44 | 104 | 100 | 94 |
| 20 „ „ „ „ . . | 88 | 100 | 90 | 118 | — | 92 |
| 25 „ „ „ „ . . | 88 | 98 | 88 | 104 | 92 | 92 |
| 10 „ „ Schluß „ . . | 86 | 92 | — | 100 | — | 88 |
| 20 „ „ „ „ . . | 86 | 88 | — | — | — | 88 |
| 60 „ „ „ „ . . | 84 | — | — | — | 88 | — |

2. L., Endokarditis.

| | 2 IV | 10 IV | 11 IV | 13 IV | 14 IV | 16 IV | 21 IV | 23 IV | 24 IV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vor der Prozedur . . . . . | 86 | 86 | 80 | 90 | 84 | 80 | 96 | 88 | 90 |
| 5 Min. nach Beginn derselben | 92 | 90 | 80 | 92 | 82 | 82 | 96 | 86 | 86 |
| 10 „ „ „ „ | 94 | 94 | 86 | 90 | 86 | 82 | 92 | 82 | 84 |
| 15 „ „ „ „ | 90 | 90 | 86 | 90 | 80 | 86 | 90 | 86 | 84 |
| 20 „ „ „ „ | 90 | 92 | 82 | 90 | 80 | 90 | 90 | 86 | 84 |
| 25 „ „ „ „ | 90 | 92 | 82 | 90 | 80 | 90 | 86 | 86 | 90 |
| 10 „ „ Schluß „ | 94 | 90 | 82 | 82 | 80 | 92 | 88 | 84 | 88 |
| 20 „ „ „ „ | 88 | 82 | 82 | 90 | 80 | 100 | 88 | 80 | 82 |
| 30 „ „ „ „ | 84 | 82 | 82 | 90 | 80 | 92 | 88 | 88 | 88 |

Irgendwelche größere Veränderungen des Blutdrucks konnten wir bei unseren Patienten nicht erzielen; auch in den Fällen *Billigheimers* schwankt der Blutdruck nur um 5—10 mm Hg. Derartige Schwankungen konnten auch bei unseren Patienten auftreten, doch maßen wir ihnen, wie erwähnt, keine Bedeutung zu.

Wir glauben somit auf Grund unserer Untersuchungen behaupten zu dürfen, daß mittels des elektrischen Gleichstromes das Calcium zweifellos ins Blut eingebracht werden kann, so daß es eine Allgemeinwirkung und eine Wirkung auf die Herztätigkeit auszuüben vermag. Unsere klinischen Beobachtungen überzeugten uns von dem Vorzug, welcher dieser Methode bei funktionellen Schwächezuständen des Herzmuskels zukommt, da viele von unseren Kranken vorher lange Zeit, und zwar mit nur sehr geringem Erfolge medikamentös behandelt worden waren. Ferner kann diese Therapie auch dann Anwendung finden, wenn Cardiaca allein den Zustand des Patienten nicht bessern, da das Calcium die Wirkung der Herzmittel zu verstärken vermag.

---

## Literatur.

[1]) *Zondek*, Die Bedeutung der Calcium- und Kalium-Ionen bei Giftwirkungen am Herzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, **88**. 1920. — [2]) *Loewi, O.*, Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calciumwirkung. Ebenda **82**. 1918. — [3]) *Weizsäcker*, Einige Beobachtungen über die verteilende sowie die arbeitssteigernde Wirkung von Herzglykosiden. Ebenda **81**. 1917. — [4]) *Schlossmann*, Ebenda **102**. 1924. — [5]) *Zondek*, Grundlagen der Kalkbehandlung. Ergebn. d. ges. Med. **5**. 1924. — [6]) *Singer*, Therap. Halbmonatsh. **35**. 1921. — [7]) *Billigheimer*, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung und Wirkungsweise des Calcium und Digitalis. Zeitschr. f. klin. Med. **100**. 1924. — [8]) *Nathorff*, Über die kombinierte Anwendung von Calcium und Digitalis bei Herzkranken. Therapie d. Gegenwart **10**. 1924. — [9]) *Kylin*, Über Blut- und Ödemkalkgehalt bei Herzinsuffizienz. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**. 1924. — [10]) *Hétenyi, Géza*, Die Blutkalkregulierung im menschlichen Organismus. Ebenda **43**. 1924. — [11]) *Kaewel*, Zur Calciumtherapie. Zeitschr. f. klin. Med. **100**. 1924.

(Aus der I. med. Klinik der Charité Berlin. — Direktor: Geh. Rat. Prof. Dr. *His.*)

# Untersuchungen über den Phosphorgehalt der Galle.

Von

**K. Grassheim** und **H. Petow,**
Assistent der Klinik. Privatdozent.

*(Eingegangen am 31. Juli 1926.)*

Seitdem von *Schwann* im Jahre 1844 die Gallenfisteloperation in die experimentelle Medizin eingeführt wurde, hat sich eine große Reihe von Autoren mit der physiologischen und pathologischen Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit beschäftigt. Besonders existieren auch zahlreiche Arbeiten, die über die Größe der Gallenabsonderung und ihre Beeinflussung durch verschiedenste Stoffe Aufschluß geben.

Um so erstaunlicher scheint es, daß sich in der ausgedehnten Literatur kaum Angaben finden, welche sich auf den Gehalt der Galle an Phosphor beziehen, und daß hierüber experimentell überhaupt noch nicht gearbeitet worden ist. So schreibt *Hamersten* in seinem Lehrbuch, daß die phosphorhaltigen Substanzen der Galle wenig bekannt sind, und in dem ausgezeichneten Werk von *Babkin* findet sich kein Wort hierüber. Dabei hat man längst die Wichtigkeit phosphorhaltiger Substanzen für die Funktion und chemische Zusammensetzung der Leber erkannt und besonders den Phosphatiden der Blasengalle die Fähigkeit zugesprochen, daß sie die Gallensalze in Lösung zu halten vermögen. Auch wissen wir aus den Untersuchungen *Walgreens*, daß die fadenziehende Beschaffenheit der Blasengalle nicht, wie man ursprünglich angenommen hat, von Mucin herrührt, sondern von phosphorhaltigen Proteinsubstanzen. Auf der anderen Seite kennen wir auch Störungen, die mit dem P.-Gehalt irgendwie zusammenhängen müssen, denn eine Gruppe der Gallensteine enthält als Hauptbestandteil Calciumcarbonat und Phosphat.

Nach alledem erschien es uns nicht unwesentlich, Untersuchungen über den P.-Gehalt der Galle unter verschiedenen Bedingungen anzustellen, wobei uns auch die Frage vorschwebte, ob nicht die Phosphate vielleicht bei dem starken Pufferungsvermögen der Galle eine wesentliche Rolle spielen; auch war zu fragen, ob bei der Regulierung der Aciditätsverhältnisse des Gesamtorganismus die Phosphate in der Galle einen Anteil haben.

Die Versuche selbst wurden an einem Hunde durchgeführt, bei dem gleichzeitig der Choledochus unterbunden und eine Gallenblasenfistel angelegt wurde. Die Operation führte Herr Dr. *Stahl* von der Chirurgischen Klinik der Charité aus, wofür wir ihm auch von dieser Stelle aus unseren besten Dank aussprechen. Die Untersuchung der Galle begann 3 Tage nach der Operation; das Tier erhielt während der ganzen Versuchszeit stets eine Standardkost ohne Fleisch, die Entnahme der Galle erfolgte stets am Morgen nach 12stündigem Hungern des Tieres. Für die Bestimmung des Phosphors verwandten wir die Kleinmannsche Methode, deren wesentlichstes Prinzip die Fällung des Phosphors mit einem Molybdänsäure-Strychnin Reagens darstellt. Im einzelnen wurde die Bestimmung wie folgt ausgeführt:

1 ccm Galle wurde in ein Zentrifugierröhrchen pipettiert und 5 ccm einer Pykrinsäure-, Essigsäurelösung hinzugefügt. Hierbei geht der anorganische Phosphor in Lösung, während der organische Phosphor mit den übrigen Substanzen ausgefällt wird. Nach 8 Min. langem Zentrifugieren wurde die überstehende Flüssigkeit in einem Mikro-Kjeldal-Kolben quantitativ übergefüllt, während zu dem ausgefällten, zum Zweck der Lösung $^1/_2$ ccm konzentrierter Schwefelsäure und $^1/_2$ ccm konzentrierter Salpetersäure hinzugegeben wurde. Nach vollkommener Lösung wurde auch dieser Anteil in einen Mikro-Kjeldal-Kolben getan und nun beide bis zur völligen Farblosigkeit verascht. Für die Bestimmung des Gesamtphosphors wurde 1 ccm Galle direkt in einen Mikro-Kjeldal-Kolben pipettiert und die Veraschung nach Zusatz von etwa 2 ccm konzentrierter Säure ebenso durchgeführt.

Nach völliger Veraschung wurden die klaren Lösungen quantitativ in 50iger Kölbchen übergespült mit 15% Natronlauge unter Zusatz von 2 Tropfen Indicator neutralisiert und schließlich zur Erzielung einer leichtsauren Reaktion 5 ccm einer 5 proz. Salpetersäure hinzugetan. Dann wurden die Kölbchen bis zur Marke mit Aq. dest. aufgefüllt und gut durchgeschüttelt. Von dieser Lösung wurde ein alliquoter Teil in ein zweites 50 iger Meßkölbchen pipettiert, 2 ccm des Strychnin-Molybdänsäure Reagens hinzugefügt, das Kölbchen aufgefüllt und nach gutem Umschütteln 20 Min. stehen gelassen. Dann erfolgte der Vergleich mit einer stets frisch zubereiteten Standardphosphatlösung im Duboscschen Colorimeter. Da auf diese Weise $P_2O_2$ bestimmt wird, muß zur Errechnung des wahren P.-Gehaltes die gefundene Zahl mit dem Faktor 0,437 multipliziert werden.

Die folgende Tab. 1 gibt die Resultate wieder, die wir in einer 20tägigen Versuchsperiode erhielten. Aus ihr geht zunächst hervor, daß durchschnittlich täglich 120—180 ccm Galle produziert wurden und daß die Wasserstoffionenkonzentration zwischen Ph. 7,2 und 8,15 schwankte. Der Kochsalzgehalt hielt sich während der ganzen Ver-

suchszeit auf gleicher Höhe, während der Stickstoffgehalt eine leichte Tendenz zum Absinken zeigte. Interessant ist nun die Beobachtung der Phosphorgehaltkurve. Während in den ersten Tagen der Untersuchung anorganischer und organischer Phosphor fast gleich waren, nahm nach einer Woche der Gehalt an organischem Phosphor ständig ab, so daß er schließlich etwa ein $1/_5$ Anfangsgehaltes betrug. Dieses Verhalten blieb während der 5 Monate der Beobachtung stets bestehen.

*Tabelle 1.*[1])

| Datum | Ges. Menge ccm | $p_H$ | Ges. P. best. | Ges. P. ber.[2]) | Organ. P. | Säure-lösl. P. | Äther P. | NaCl | Ges.-N. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20. I. 1926 | — | — | — | 24,55 | 11,15 | 13,4 | — | — | — |
| 21. I. 1926 | — | 8,01 | — | 23,8 | 10,92 | 12,9 | — | — | — |
| 22. I. 1926 | — | 7,84 | — | 20,2 | 8,25 | 11,95 | — | — | — |
| 23. I. 1926 | 150 | 7,9 | 24,2 | 22,6 | 10,9 | 11,7 | 1,6 | 0,289 | — |
| 25. I. 1926 | 150 | 7,24 | 30,6 | 27,0 | 10,6 | 15,59 | 0,9 | 0,284 | 0,216 |
| 26. I. 1926 | 180 | 8,15 | 25,34 | 24,18 | 8,88 | 15,3 | 1,3 | ↓ | ↓ |
| 27. I. 1926 | 180 | 7,4 | 18,4 | 14,8 | 2,5 | 12,3 | — | 0,281 | 0,158 |
| 28. I. 1926 | 145 | 7,6 | 19,04 | 17,01 | 1,75 | 15,26 | — | — | 0,137 |
| 29. I. 1926 | 170 | 7,74 | 20,23 | 20,87 | 4,41 | 4,69 | 9,35 | 0,282 | 0,095 |
| 30. I. 1926 | — | 7,35 | 20,96 | 22,22 | 2,6 | 19,62 | 0,5 | — | 0,112 |
| 1. II. 1926 | 155 | 7,15 | 25,3 | — | — | — | — | — | 0,119 |
| 2. II. 1926 | 180 | 8,01 | 12,6 | 11,14 | 1,75 | 9,39 | — | 0,283 | — |
| 3. II. 1926 | — | — | 10,84 | 11,92 | 1,66 | 10,26 | — | 0,283 | 0,159 |
| 4. II. 1926 | 140 | 7,78 | 12,0 | — | — | — | — | 0,282 | 0,126 |
| 5. II. 1926 | 120 | — | 22,7 | 20,5 | 1,09 | 16,3 | 3,05 | 0,279 | 0,123 |
| 6. II. 1926 | — | 7,65 | — | — | — | — | — | — | — |
| 8. II. 1926 | — | — | 19,66 | 17,8 | 1,74 | 15,29 | 0,84 | 0,287 | — |
| 9. II. 1926 | — | — | 16,38 | 15,47 | 2,4 | 10,92 | 2,19 | 0,288 | — |

In weiteren Untersuchungen gingen wir der Frage nach wie sich der P.-Gehalt der Galle verhält, wenn eine bestimmte Menge Phosphors dem Tier zugeführt würde. Wir haben zu diesem Zwecke primäres und sekundäres Natriumphosphat angewandt, das dem Tiere durch eine Schlundsonde, in Wasser gelöst, eingegeben wurde. Die Tab. 2 und 3 geben die Verhältnisse hierbei wieder. Wir ersehen aus ihr, daß der Prozentgehalt der Galle an Gesamtphosphor nicht geändert wird. Bemerkenswert ist jedoch, daß in beiden Versuchen nach primärem Phosphat ein weiterer Abfall des organischen Phosphors zu beobachten ist, während es beim sekundären Phosphat nicht der Fall war. Die Schwankungen im Gehalt an Gesamtphosphaten, die wir an den einzelnen Versuchstagen erhielten, liegen innerhalb der physiologischen Schwankungen, wie wir uns bei verschiedenen Stichproben überzeugen konnten. Es

[1]) Die angegebenen P-Werte verstehen sich als mg-%.

[2]) Ges. P berechnet = bestimmter Anteil an säurelösl. und bestimmter Anteil an organ. P.

stimmt dies auch mit den Tatsachen überein, die bei der Untersuchung anderer Gallenbestandteile von verschiedenen Autoren beobachtet wurden.

*Tabelle 2.*

| | | Gesamt P. berechnet | Gesamt P. best. | Säurelösl. P. | Organ. P. | Ätherlösl. P. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. II. | Nüchtern . . . | 26,22 | 25,77 | 18,13 | 7,64 | — |
| | 4,6 g $NaH_2PO_4$ | | | | | |
| | Nach 2 Stunden | 25,12 | 24,78 | 20,65 | 4,08 | < 0,5 |
| | „ 4 „ | 20,5 | 22,24 | 18,5 | 3,74 | 1,7 |
| | „ 10 „ | 20,31 | 21,74 | 16,2 | 4,04 | 1,5 |
| | Nachtportion . . | 20,49 | — | — | — | — |
| | Nach 24 Stunden | 29,66 | 28,67 | 20,48 | 8,19 | — |
| 13. III. | Nüchtern . . . | 15,73 | 16,85 | 10,05 | 6,8 | |
| | 4,6 g $NaH_2PO_4$ | | | | | |
| | Nach 2 Stunden | 17,48 | 17,88 | 16,38 | 1,5 | 0,9 (für Nüchtern bis Nachtportion) |
| | „ 4 „ | 21,85 | 20,88 | 17,48 | 2,5 | |
| | „ 7 „ | 18,79 | 18,16 | 16,16 | 2,0 | |
| | Nachtportion . . | 24,08 | 25,32 | 20,32 | 5,0 | |
| | Nach 24 Stunden | 20,59 | 21,22 | 16,22 | 5,0 | |

*Tabelle 3.*

| | | Gesamt P. bestimmt | Gesamt P. berechnet | Säurelösl. P. | Organ. P. |
|---|---|---|---|---|---|
| 10. III. | Nüchtern . . . | 23,23 | 22,39 | 19,66 | 2,73 |
| | 12 g $Na_2HPO_4$ | | | | |
| | Nach 2 Stunden | 19,7 | 19,56 | 15,73 | 2,0 |
| | „ 4 „ | 23,2 | 24,71 | 21,41 | 1,8 |
| | „ 20 „ | 23,0 | 23,0 | 20,0 | 3,0 |

Die Tatsache einer Erniedrigung des organischen P. nach Darreichung von primärem Phosphat legte die Frage nahe, ob die Acidität der zugeführten Stoffe für diese Wirkung verantwortlich zu machen ist. Wir haben daher zur klaren Lösung dieser Frage dem Tiere sowohl Natronbicarbonat als auch Salzsäure durch die Schlundsonde eingegeben. Die Untersuchungen nach dieser Richtung hin mußten auch gleichzeitig eine Antwort darauf geben, ob der P.-Gehalt der Blasengalle eine wesentliche Rolle bei der Aciditätsregulierung spielt. Wie die Tab. 4 und 5 zeigen, wurde die Ausscheidung der Phosphate in der Galle durch die zugeführten alkalischen und sauren Stoffe überhaupt nicht beeinflußt.

In weiteren Versuchen haben wir dem Tier die aufgefangene Galle durch die Schlundsonde wieder gegeben und gesehen, ob eine Änderung im P.-Gehalt der Blasengalle eintritt. Während der organische P. sich auf gleicher Höhe hielt, nahm der säurelösliche P. und somit auch der Gesamt-P. etwas zu. Es ist hierbei nun zu bemerken, daß die Galle,

*Tabelle 4.*

| | | Gesamt P. bestimmt | Gesamt P. berechnet | Säurelösl. P. | Organ. P. |
|---|---|---|---|---|---|
| 18. IV. | Nüchtern . . . | — | 16,99 | 13,63 | 3,36 |
| | 12 g Natrium bicarbonat | | | | |
| | Nach 2 Stunden | — | 17,16 | 13,8 | 3,36 |
| | „ 4 „ | — | 15,33 | 12,23 | 3,1 |
| | „ 6 „ | — | 16,27 | 13,65 | 2,62 |
| | „ 20 „ | — | 17,52 | 14,8 | 2,72 |

*Tabelle 5.*

| | | Gesamt P. bestimmt | Gesamt P. berechuet | Säurelösl. P. | Organ. P. |
|---|---|---|---|---|---|
| 29. VI. | Nüchtern . . . | — | 16,72 | 13,98 | 2,74 |
| | 100 ccm $^1/_{50}$ HCl | | | | |
| | Nach 2 Stunden | — | 16,68 | 14,85 | 1,83 |
| | „ 4 „ | — | 15,46 | 10,7 | 4,76 |
| | „ 8 „ | — | 19,3 | 14,8 | 4,5 |
| | „ 24 „ | — | 17,88 | 14,48 | 3,4 |

die wir zuführten, ja nicht mehr in ihrer Zusammensetzung der ursprünglichen Galle entsprach, sondern daß ihre organischen Bestandteile, wie wir oben zeigen konnten, im Laufe der Versuchszeit heruntergegangen waren. Andere Galle stand uns jedoch leider nicht zur Verfügung (Tab. 6).

*Tabelle 6.*

| | | Gesamt P. | Säurelösl. P. | Organ. P. |
|---|---|---|---|---|
| 1. VII. | Nüchtern . . . | 13,32 | 11,13 | 2,19 |
| | 50 ccm Galle . . | | | |
| | Nach 2 Stunden | 18,70 | 16,28 | 2,42 |
| | „ 4 „ | 19,57 | 16,3 | 3,27 |
| | „ 6 „ | 18,6 | 16,2 | 2,4 |
| | „ 24 „ | 18,8 | 16,2 | 2,6 |

In einer weiteren Versuchsserie wurde dem Tiere Lecithin zugeführt mit dem Erfolge, daß eine über 4 Std. währende leichte Erhöhung in der organischen P.-Fraktion eintrat. In der Tab. 7, die wir hier anfügen, haben wir gleichzeitig noch einen anderen Versuch eingeschaltet. Wir gaben nämlich dem Hund 50 g Fleisch zu fressen. Auch hiernach konnten wir einen kurz dauernden Anstieg des organischen P. beobachten.

Überblicken wir noch einmal kurz unsere Versuche, so ist festzustellen, daß nach Unterbindung des Choledochus bei unserem Gallenblasenfistelhund der organische P. 8 Tage nach der Operation bis auf etwa $^1/_5$ seines Anfangsgehaltes herunterging. Eine dauernde Erhöhung oder etwa eine Rückkehr zur Norm konnten wir durch nichts erzielen.

*Tabelle 7.*

| | | Gesamt P. | Säurelösl. P. | Organ. P. |
|---|---|---|---|---|
| 7. VI. | Nüchtern . . . | 21,48 | 15,59 | 5,89 |
| | Lecithin | | | |
| | Nach 2 Stunden | 23,43 | 16,0 | 7,43 |
| | „ 4 „ | 23,43 | 16,0 | 7,43 |
| | „ 6 „ | 21,68 | 16,0 | 5,68 |
| | 50 g Fleisch | | | |
| | Nach 2 Stunden | 25,18 | 16,0 | 9,18 |
| | „ 6 „ | 19,06 | 16,0 | 3,06 |

Lediglich durch Lecithin und durch Fleischnahrung erreichten wir einen vorübergehenden Anstieg, der sich aber nie den ursprünglichen Werten näherte. Die Tatsache, daß weder durch Alkali noch durch Säure der P.-Gehalt der Blasengalle verändert wird, spricht dafür, daß die Phosphate der Galle für die Regulierung der Acidität keine große Rolle spielen.

## *Zusammenfassung.*

Es wurde der P.-Gehalt der Blasengalle eines Fistelhundes untersucht, bei dem gleichzeitig eine Unterbindung des Choledochus stattgefunden hatte. Der Anfangsgehalt an Phosphaten bewegte sich um 23 mg-% Gesamt-P. Dabei entfielen auf den säurelöslichen P. ca. 12 mg-%, auf den organischen P. ca. 11 mg-%.

In einer 20tägigen Versuchsperiode, die vom 3. Tag nach der Operation begann, zeigte es sich, daß der organische P. nach etwa 8 Tagen immer mehr abfiel, bis er etwa $^1/_5$ seines Anfangsgehaltes betrug. Nachdem sich der organische P. auf diesen niedrigen Wert eingestellt hatte, konnte er nur vorübergehend durch Lecithin oder Fleisch gesteigert werden.

Zuführung von primärem oder sekundärem Phosphat hatte keinen wesentlichen Einfluß auf die Gesamtausscheidung von P. durch die Galle.

Nach Gaben von Natronbicarbonat und Salzsäure trat keinerlei Veränderung im P.-Gehalt der Blasengalle ein.

Nach Zuführung der aufgefangenen Galle durch die Schlundsonde war ein geringer Anstieg des säurelöslichen und somit des Gesamt-P. zu beobachten.

Die Menge des anorganischen P. in der Galle ist so gering, daß die Phosphate für die Pufferung der Gallenflüssigkeit keine wesentliche Rolle spielen können. Auch an der Regulierung der Acidität des Gesamtorganismus nehmen die durch die Galle ausgeschiedenen Phosphate keinen Anteil, wie die Versuche mit Säure- und Alkalizufuhr beweisen.

(Aus der I. medizinischen Abteilung des Krankenhauses Wieden in Wien.
Vorstand: Hofrat Professor Dr. *Maximillian Sternberg.*)

# Über die Nasenflügelatmung.

Von
**Dr. Vjekoslav Glavadanovic und Dr. Franz Pick.**

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 31. Juli 1926.)*

Es ist allgemein bekannt, daß bei dyspnoischen Kranken die Nasenlöcher durch Hebung der Nasenflügel inspiratorisch erweitert werden. Doch nicht nur dyspnoische, sondern auch gesunde Menschen zeigen nicht selten bei Atmung mit geschlossenem Mund Erweiterung des Naseneingangs bei der Inspiration, insbesonders bei willkürlich vertiefter Atmung. Bei manchen Menschen kommt es bei gewöhnlicher Atmung zu einem inspiratorischen Ansaugen der Nasenflügel, das nach *Zarniko* durch pathologische Dünnheit der Nasenflügel zu erklären ist, daher eine ganz andere Erscheinung darstellt. Da es über die Nasenflügelatmung bei dyspnoischen Menschen bisher keine eingehenderen Untersuchungen gibt, soll die folgende Arbeit diese kleine Lücke ausfüllen.

Bei vielen Tieren ist eine Atmungsbewegung der Nasenflügel regelmäßig mit der Thoraxatmung verbunden. Schon *Charles Bell* hat darüber Versuche angestellt: „Werden einem Esel, nachdem er gebunden und geworfen, die Nasenlöcher einige Sekunden lang zugehalten, um nachher eine gewaltsame Erweiterung derselben bei jedem Atemzuge hervorzurufen und durchschneidet man dann an einer Seite die Portio dura (gemeint ist der N. VII), so hört augenblicklich die Bewegung des Nasenflügels dieser Seite auf, während der andere in Übereinstimmung mit den Bewegungen der Brust seine Expansion und Kontraktion fortsetzt...., die Seite des Gesichtes, wo der Nerv durchschnitten wird, nimmt an der Aufregung anderer Organe des respiratorischen Systems durchaus keinen Anteil mehr, was sich besonders deutlich zeigt, wenn man den Tod durch Verblutung erfolgen läßt. Die Luft wird jählings und gewaltsam in die Lungen eingezogen, heftige Krämpfe befallen die Muskulatur der Nasenflügel, des Mundes, der Augenlider, kurz des ganzen Gesichtes. Bei jenen Tieren, an welchen die Versuche angestellt wurden, ist ein auffallender Konstrast in den beiden Gesichtshälften sichtbar: Denn während die eine wilde Verzerrungen zeigt, bleibt die andere, wo die

Nerven durchschnitten worden, unbeweglich und ruhig. Diese Erfahrung berechtigt uns zu dem Schluß, daß die Portio dura des 7. Paares der *Atemnerv des Gesichtes* ist, daß durch ihren Einfluß die Bewegungen der Lippen, der Nasenflügel und des Gaumensegels vermittelt wird, so oft die Tätigkeit der Muskeln dieser Teile mit den anderen Atemwerkzeugen kombiniert werden muß. Die Notwendigkeit einer solchen Verbindung ist einleuchtend.... Die Portio dura septimi paris ist demnach der Hauptmuskelnerv des Gesichtes, versorgt die Muskeln der Backen, Lippen, Nasenflügel und Augenlider und *vermittelt alle Bewegungen, welche auch nur im entferntesten mit dem Atemholen in Verbindung stehen.*"

Später haben dann noch andere Forscher, wie *Arnheim* und *Rosenthal*, Tierversuche darüber angestellt. *Arnheim* hat bei Kaninchen zur Registrierung der Nasenatmung einen Faden auf die Mitte der Nase aufgekittet, der durch ein leichtes Hebelwerk mit einem Zeichner verbunden war. *J. Rosenthal* sagt in seinem Werke über die „Atembewegungen und ihre Beziehungen zum N. vagus": „Daß die Nasenlöcher der Kaninchen bei der Inspiration sich erweitern, bei der Exspiration sich verengern, ist bekannt. Bei Hunden und Katzen sind diese Bewegungen viel geringer und zeitweilig kaum merkbar. Aber auch bei Kaninchen sind sie bei normaler Atmung nur schwach und wegen der Schnelligkeit schwer zu beobachten. Nach Durchschneidung beider N. vagi, wenn die Bewegungen langsamer und stärker geworden sind, kann man sich davon überzeugen, daß die *Erweiterungen der Nasenlöcher der Zwerchfellskontraktion vorangehen*, und dies ist auch bei der normalen Atmung der Fall, wenngleich der Zeitunterschied dann natürlich sehr viel kleiner ausfallen muß..." An anderer Stelle wirft er die Frage auf, „ob nicht vielleicht doch gewisse Fasern, sei es im Laryngeus superior, sei es im Vagusstamm, selbst vorhanden sind, welche zu den Nasenflügelmuskeln in besonderer Beziehung stehen". Ferner haben *Budge* und *Snellen* bei Vagusreizung Verengerung der Nasenlöcher beobachtet.

*Unsere eigenen Untersuchungen* bezweckten, diesen Vorgang am Menschen graphisch festzulegen und das Zeitverhältnis zur Respiration zu bestimmen. Es stellte sich heraus, daß zunächst eine *Vorarbeit* nötig war, um die Zeitmomente der In- und Exspiration genau festzulegen.

In der klinischen Literatur wird gewöhnlich bei Atemkurven ohne weiters vorausgesetzt, daß der eine Schenkel der Inspiration, der andere Schenkel der Exspiration entspricht. Ob aber der Beginn der beiden Respirationsphasen genau mit dem Zeitpunkt zusammenfällt, in dem der zeichnende Hebel die Horizontale verläßt, ist nicht immer beobachtet worden. *Hofbauer* sagt in seinem ausgezeichneten Werke: „Atmungspathologie und Therapie": „Die Erneuerung der Luft voll-

zieht sich, wie bekannt, während der Einatmung, u. zw. infolge einer Druckerniedrigung im Brustraum. Dieser erfährt nämlich entsprechend der lediglich durch Muskelkräfte besorgten Entfernung der Brustkastenwände vom Thoraxmittelpunkt eine Erweiterung, die wieder zu einer Verdünnung der dort befindlichen Luft und somit zu einer Druckerniedrigung führt.“ Die Aufzählung dieser Reihenfolge besagt bereits implizite, *daß der eigentlichen inspiratorischen Luftströmung eine Erweiterung des Thorax vorangehen muß.* Man hat demnach 2 Bewegungsvorgänge auseinanderzuhalten, die Thoraxbewegung und die Luftströmung. Es ist die Frage, wie sich die beiden zeitlich zueinander verhalten und ob man aus der Kurve der Thoraxbewegung ohne weiters auf den Verlauf der Luftströmung schließen kann.

Dieses Problem hat sich bereits *Collingwood* gestellt; er hat mit Hilfe einer *Chauveau*schen Atemmaske, deren Exspirationsventil er mit einem elektrischen Kontakt verband, den Beginn und das Ende der Exspiration zu bestimmen versucht. Mittels dieser Anordnung wird während der Inspiration und der Atempause ein elektrischer Strom geschlossen, während der Expiration geöffnet. *Collingwoods* Versuche waren allerdings Tierversuche.

*Wir* haben bei der Bestimmung des Beginnes der In- und Exspiration zuerst versucht, durch Trennung der In- und Exspirationsluft zum Ziel zu gelangen. Ventile, wie sie *Müller, Speck, Loven, v. Recklinghausen* u. a. angegeben haben, die zur Trennung der ein- und ausgeatmeten Luft bei der Volumsbestimmung verwendet werden, haben nach den Erfahrungen *Tigerstedts*, der sie ausführlich beschreibt, den Nachteil, daß der Schluß nicht sicher luftdicht erfolgt, weil die biegsamen Teile sich nicht ans Röhrenende oder aneinander genügend anschmiegen, falls nicht auf der Seite, von der aus der Schluß zu erfolgen hat, ein erheblicher Überdruck besteht. Aus diesem Grunde sahen wir von der Verwendung solcher Ventile ab. *Gutzmann* hat einen dünnen Kautschukschlauch in die eine Nasenhälfte der zu untersuchenden Person eingeführt und in seine seitliche Wandung zum Zwecke des Luftwechsels ein kleines Loch geschnitten, während das Ende des Kautschukschlauches zu einer *Marey*schen Trommel führte. Auf diese Weise gibt die Respirationskurve den In- und Exspirationsbeginn wieder, wenn die Luft durch die Nase geht. Auch mit dieser Methode haben wir viele Versuche angestellt. Der in die Nase eingeführte Schlauch stört aber die später zu erwähnende Versuchsanordnung. Wir mußten also die sonst ganz ausgezeichnete Methode aufgeben.

Wir haben nun auf Anraten unseres Chefs, Prof. *Sternberg*, verschiedene selbstkonstruierte Vorrichtungen versucht. So verwendeten wir eine Glasröhre, in der eine Magnaliumkugel spielt und entsprechend der Luftströmung einen elektrischen Kontakt schließt und öffnet. Ferner ver-

suchten wir eine *Marey*sche Kapsel, auf deren Gummimembran ein schmetterlingförmiges Papierstückchen angebracht war, das von dem durch die Nasenlöcher ziehenden Luftstrom angesaugt und weggeblasen wurde. Diese *Marey*sche Kapsel war in gewöhnlicher Weise mit einer zweiten Kapsel verbunden, deren Membran den Schreiber trug. Die Aufnahmskapsel wurde mit einer Stirnbinde wie ein Reflektor zum Kehlkopfspiegeln über der Nase befestigt. Schließlich sind wir bei der folgenden Vorrichtung stehen geblieben. Sie besteht aus einem Hebel aus dünnem Aluminiumdraht, durch den eine Nähnadel als Achse gesteckt ist. Diese Stahlachse ist in den Aluminiumdraht eingepaßt, mit einem Körnchen Siegellack angekittet und bewegt sich in 2 Metalllagern. Das eine Ende des Hebels ist winkelig abgeknickt und taucht in ein mit Quecksilber gefülltes Glasnäpfchen, während das andere Ende ein trichterförmig gefaltetes und geklebtes Papier trägt. Wir haben auch eine Modifikation dieser Vorrichtung verwendet, die auf der Seite des Papiertrichters den in das Quecksilbernäpfchen eintauchenden Stift trägt. Diese Vorrichtung muß so äquilibriert sein und so leicht spielen, daß der Hebel bei der geringsten Luftströmung bewegt wird. Das Achsenlager und das Quecksilbernäpfchen sind mit je einem Ende eines Stromkreises verbunden, die jeweilige Stellung des Hebels bewirkt Öffnung oder Schließung. In den Stromkreis ist ein elektrischer Zeitschreiber eingeschaltet. Der Untersuchte, dem vorher ein Gürtelpneumograph angelegt wurde, sitzt vor einem Tisch und stützt das Kinn auf eine ähnliche Vorrichtung, wie sie beim Perimeter verwendet wird. Die Aufnahmsvorrichtung wird so an den Patienten herangebracht und eingestellt, daß der Papiertrichter knapp unter die Nasenöffnung zu liegen kommt. Die Versuchsperson soll mit geschlossenem Mund ruhig atmen. Bei jedem Fall, den wir untersuchten, wurde der

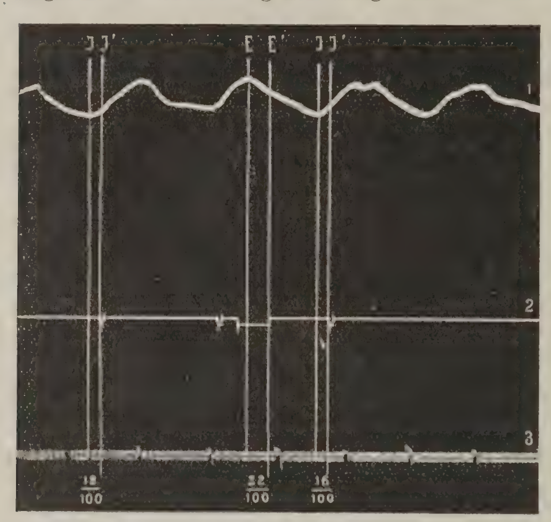



Abb. 1. Ludwig H., 58 Jahre, Asthma bronchiale, Emphysem. 1 = Thoraxkurve. 2 = Markierung des Beginnes der in- und exspiratorischen Luftströmung. 3 = Zeitschreibung. J = Beginn der inspiratorischen Thoraxbewegung. J′ = Beginn der inspiratorischen Lufteinströmung. E = Beginn der exspiratorischen Thoraxbewegung. E′ = Beginn der exspiratorischen Luftausströmung.

Beginn der In- resp. Exspiration auf der Atmungskurve markiert. Das Bild einer solchen Kurve zeigt Abb. 1. Die oberste Linie zeigt die Thoraxbewegung, geschrieben mit einem Gürtelpneumographen. Die mittlere Linie zeigt die oben erwähnte elektrische Markierung des Beginnes der in- und exspiratorischen Luftströmung. Die unterste Kurve ist die Zeitschreibung.

Aus der Kurve sieht man, daß der Beginn der Inspiration nicht in J, dem tiefsten Punkt der Kurve liegt, und der Beginn der Exspiration nicht in E, dem höchsten Punkt der Kurve, sondern daß der Beginn der einzelnen Respirationsphasen in J′ resp. E′ gelegen ist, d. h. daß die Thoraxbewegung der entsprechenden Respirationsphase vorangeht.

Der Grund dafür dürfte in physikalischen Momenten liegen. Der Lufteinströmung muß eine Erweiterung des Thorax vorangehen, um die notwendigen Saugverhältnisse zu schaffen. Bei der Exspiration muß die Luft zuerst komprimiert werden, um den zum Zustandekommen der Exspiration notwendigen Innendruck zu erhalten. Es muß also der In- und Exspiration die entsprechende Thoraxbewegung um ein kleines vorangehen. Die Unterschiede zwischen Beginn der Thoraxbewegung und der entsprechenden Respirationsphase sind individuell variabel. Den Unterschied zwischen inspiratorischer Brustwandbewegung und der eigentlichen Lufteinströmung beträgt im Mittel etwa 0,06—0,12 Sekunden, bei der Exspiration 0,1—0,16 Sekunden.

Es sei noch einer Fehlerquelle gedacht, die bei Untersuchungen an Menschen nicht vollkommen zu umgehen ist. Bei der Methode, bei der man mit Hilfe eines um die untere Thoraxapertur gelegten Gummischlauches die Respiration schreibt, ist zu bedenken, daß sich nicht alle Teile des Thorax gleichzeitig mit den entsprechenden Respirationsphasen bewegen. Daher gibt die Bewegung der Luft in dem Gummischlauch kein vollkommen getreues Bild der Respirationsphasen, sondern ist das Resultat von Umformungen der Körperoberfläche, die nicht vollkommen synchronisch mit den Respirationsphasen erfolgen. Je nachdem der schlauchförmige Bestandteil des Gürtelpneumographen noch das Epigastrium mit umfaßt oder rein thorakal gelegen ist, je nachdem bei den Versuchspersonen Zwerchfellatmung oder Brustatmung überwiegt, wird sich der Druck im Pneumographen verschieden verhalten. Ganz besonders aber muß dies für solche Kranke gelten, bei denen wegen Dyspnöe die auxiliären Muskeln des Schultergürtels die Atembewegungen unterstützen. Es liegt also in der Unmöglichkeit, sämtliche Exkursionen des Lungenluftraumes zu erfassen, eine Fehlerquelle, die bei allen diesen Versuchen am Menschen zu berücksichtigen ist. Schon *Gutzmann* hat gezeigt, daß bei der Sprechatmung des normalen Menschen die Bauchatmungskurve bereits in Exspirationsbewegung begriffen ist, während die thorakale Kurve noch scharf inspiratorisch ansteigt.

Demnach darf man bei einer mit den gewöhnlichen pneumographischen Hilfsmitteln aufgenommenen Atmungskurve nicht ohne weiters den Beginn der In- oder Exspiration vom höchsten oder tiefsten Punkt der verzeichneten Welle rechnen, sondern muß, wenn man genauere zeitliche Beziehungen, z. B. zur Herzaktion oder zur Blutbewegung aufstellen will, den wahren Beginn der Atmungsphasen bei jedem einzelnen Falle erst durch besondere, darauf gerichtete Untersuchungen feststellen.

Anders liegen die experimentellen Verhältnisse im Tierversuch, wo man die Zwerchfellbewegungen unmittelbar registrieren kann. Nach *Snellen* wird eine Nadel durch die Bauchdecken gestochen, welche die Bewegungen des Zwerchfells sichtbar macht. *Rosenthal* macht einen Schnitt in der Linea alba in der Nähe des Processus xiphoideus und führt in die Bauchhöhle den von ihm angegebenen Phrenographen ein, der mit einem Zeichner verbunden, die Bewegungen des Zwerchfells registriert.

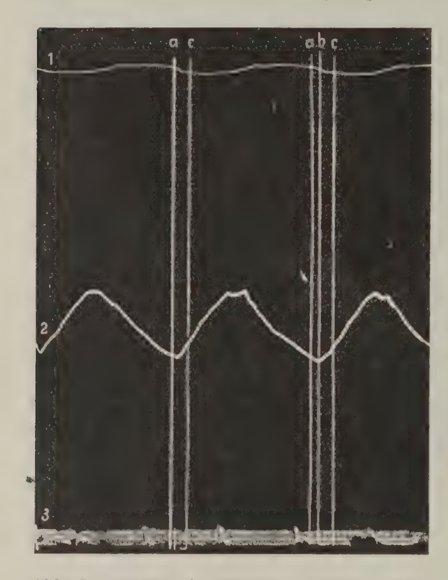



Abb. 2. Ludwig H., 53 Jahre, Asthma bronchiale, Emphysem.
1 = Nasenflügelkurve. 2 = Thoraxbewegung. 3 = Zeitschreibung. a = Beginn der Nasenflügelbewegung. b = Beginn der inspiratorischen Thoraxbewegung. c = Beginn der inspiratorischen Lufteinströmung.

Auch zur Registrierung der *Nasenflügelbewegung* mußten wir die geeignete Anordnung erst durch Versuche finden. Wir verbanden anfangs die Nasenflügel durch feine Klammern und Hebel mit der Gummimembran einer *Marey*schen Kapsel, die in entsprechender Weise am Kopf vor dem Gesichte fixiert war. Auch die Anwendung zweier solcher Kapseln für beide Nasenflügel wurde versucht. Ferner verwendeten wir einen leicht aufgeblasenen Gummiballon, den wir in eine Nasenöffnung einführten. Die besten Ergebnisse erzielten wir jedoch mit folgender Vorrichtung: Wir klebten aus alten Operationshandschuhen mit Hilfe von Paragummi ein birnförmiges Gummisäckchen, dessen Basis nach innen eingezogen war; über dasselbe wurde ein Kästchen aus Pappe gestülpt, welches das Säckchen an Nase und Nasenflügel andrückte. Kästchen und Säckchen werden so befestigt, daß die Nasenatmung vollkommen ungehindert vor sich gehen kann und das Gummisäckchen seine Adaptierung an die äußeren Teile der Nase beim Auf-

blasen nicht verliert. Vor der Stirne ist ein gläsernes Verbindungsstück in craniocaudaler Richtung fixiert, das einerseits mit dem verjüngten offenen Ende des Gummisäckchens, andererseits mit einem kleinkalibrigen Schlauch verbunden ist, der zu einer *Marey*schen Trommel führt. Die Bewegungen der Nasenflügel können auf diese Weise graphisch festgehalten werden.

Wenn man nun bei derselben Person die Bewegungen der Nasenflügel schreibt und den Beginn der Inspiration und Exspiration bestimmt, so ergibt sich, daß zuerst die Bewegung der Nasenflügel einsetzt, dann die Thoraxbewegung und schließlich die inspiratorische Luftströmung folgt. Eine solche typische Kurve zeigt die Abb. 2.

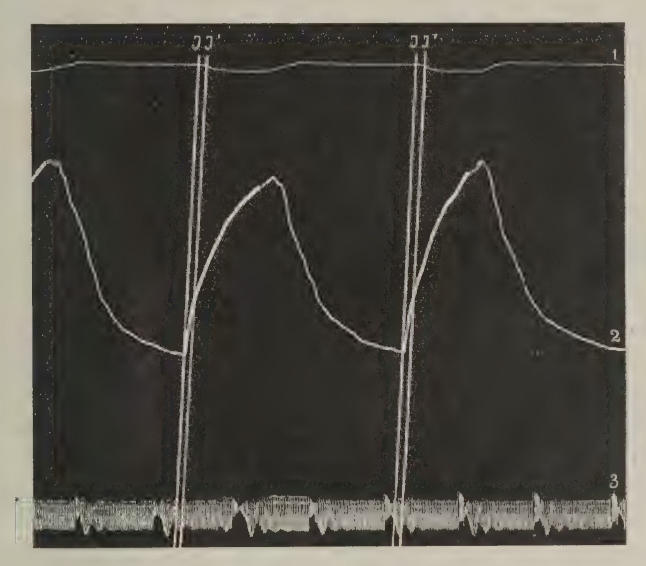



Abb. 3. Alois M., 59 Jahre, Asthma bronchiale. 1 = Nasenflügelkurve. 2 = Thoraxkurve. 3 = Zeitschreibung. J = Beginn der inspiratorischen Thoraxbewegung. J' = Beginn der inspiratorischen Lufteinströmung und gleichzeitig Beginn der Nasenflügelbewegung.

Es kommt aber auch vor, daß die Nasenflügelbewegung erst nach der inspiratorischen Thoraxbewegung, gleichzeitig mit der Luftströmung einsetzt. Ein solches Bild zeigt die Abb. 3, wo man in J, dem tiefsten Punkt der Kurve, den Beginn der inspiratorischen Thoraxbewegung sieht und in J' den Beginn der Luftströmung, der in diesem Falle mit der Nasenflügelbewegung zusammenfällt.

Der Unterschied zwischen Beginn der Nasenflügelbewegung und Beginn der inspiratorischen Thoraxbewegung ist in jenen Fällen, in denen die Nasenflügelbewegung der inspiratorischen Thoraxbewegung vorangeht, im Mittel etwa 0,03 Sekunden.

*Rosenthal* hat, wie eingangs erwähnt, in seinen Tierversuchen festgestellt, daß sowohl nach Durchschneidung der Nervi vagi, bei verlangsamter Atmung, als auch bei normaler Atmung, die Erweiterung der Nasenlöcher den Zwerchfellskontraktionen vorangeht.

Fragt man sich, wie die Nasenflügelatmung bei Dyspnöe zu erklären ist, so muß man offenbar von einer teleologischen Erklärung absehen; denn der Gewinn an Luft bei Erweiterung der Nasenöffnungen ist so gering, daß er durch Öffnen des Mundes viel reicher wäre. Die Nasenflügelatmung bei dyspnoischen Individuen ist wohl eher als ein phylogenetisch alter Mechanismus aufzufassen, der beim Gesunden selten bemerkbar ist, aber bei dyspnoischen Individuen in Funktion tritt, wenn auch andere Mechanismen, wie die auxilären Muskeln des Thorax, herangezogen werden. Der Organismus mobilisiert eben bei Bedarf alle Reserven, über die er noch irgendwie verfügen kann, insoweit sie reflektorisch vorgebildet sind.

## Literatur.

*Arnheim*, Arch. f. Physiol. 1894, S. 22. — *Bell Charles*, Physiologische und pathologische Untersuchungen des Nervensystems, übersetzt von *Romberg* 1832. — *Budge*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **16**, 443. — *Chauveau*, Cpt. rend. de l'Acad. des sciences CXXXII, **25**, 1532. 1901. — *Collingwood*, Journ. of physiol. **33**, 28. 1906. — *Gutzmann, A.*, Sprachheilkunde. Berlin 1912. — *Hofbauer*, Atmungspathologie und Therapie 1921. — *Loven*, Nordiskt medicinskt. arkiv **4**, Nr. 2, S. 1—22. 1872. — *Müller*, zit. nach *Tigerstedt*. — *Recklinghausen, H. v.*, Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 451—493. 1896. — *Rosenthal*, J., Die Atembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus. S. 217 u. 219. Berlin 1862. — *Snellen*, zit. nach *Rosenthal*. — *Speck*, Physiologie des menschlichen Atmens nach eigenen Untersuchungen. 1892. — *Tigerstedt*, Handbuch der physiologischen Methodik II, 2, S. 1, I, 3, S. 80, 116. 1911. — *Zarniko*, Krankheiten der Nase. 1910.

(Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité, Berlin. — Direktor: Geheimrat *His.*)

# Zur Frage der Ätiologie des „Spontanbrandes“.

Von
**Dr. J. Moldawski**, Berlin.

*(Eingegangen am 6. August 1926.)*

Wenn auch die schwere Erkrankung, die sich in Form des Spontanbrandes manifestiert, klinisch seit langem gut erforscht ist, so ist die Frage nach ihrer wahren Ätiologie noch immer nicht gelöst.

Bekanntlich setzt die Spontanbranderkrankung eine konstitutionelle Disposition voraus. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß Lues, Diabetes, sowie Nikotinabusus u. a. als dispositionelle Momente in Frage kommen. Zumeist handelt es sich um Kranke, die zu Gleichgewichtsstörungen im Bereiche des vegetativen Nervensystems neigen, und gewöhnlich sind die Zeichen ausgesprochener Vagotonie nachweisbar. Indessen ist die wahre unmittelbare Ursache, die Gefäßkrämpfe, Zellwucherungen der Gefäßintima, Änderung des Hämoglobingehalts und der Zahl der roten Blutkörperchen, beschleunigte Blutgerinnung und Zunahme der Viskosität des Blutes hervorruft, noch immer Gegenstand der Untersuchung.

In den letzten Jahren wurde der Spontanbrand vielfach in Beziehung zu Korrelationsstörungen innerhalb des endokrinen Systems gebracht. So wird häufig, insbesondere bei den schnell verlaufenden Formen dieser Krankheit, alimentäre Glykosurie beobachtet. Einige Autoren glauben daraus schließen zu dürfen, daß zur „endokrinen Formel“ des stürmisch verlaufenden Spontanbrandes unter anderen die Hypofunktion des Insel-Apparates gehört.

Eine Reihe von Autoren (*Oppel*, *Dimitrijew*, *Ornatzky*, *Krause* u. a.) kamen auf Grund experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung zu dem Ergebnis, daß die Nebennieren in der Ätiologie des Spontanbrandes eine Rolle spielen. *Oppel*, der sich hauptsächlich mit dem Studium der „Gangraena arteriotica“ befaßte, behauptet, daß diese Erkrankung durch Veränderungen der Nebennieren, und zwar durch Verdickung der Pigmentschicht derselben verursacht wird. Die *Oppel*sche Theorie von der suprarenalen Ätiologie des Spontanbrandes, die vielfach angefochten wurde, nimmt an, daß die Gefäßverengerung als Folge des übermäßigen Adrenalingehaltes des Blutes anzusprechen sei. Der Begründer dieser Theorie betont, daß alle Erscheinungen, die bei der spon-

tanen Gangraena beobachtet werden, sowohl von seiten des Allgemeinzustandes des Organismus, wie auch in bezug auf die Veränderungen des Blutes, direkt entgegengesetzt sind denjenigen, die bei Morbus Addisoni, der bekanntlich auf Hypofunktion der Nebennieren zurückgeführt wird, angetroffen werden. Ferner zieht Prof. *Oppel* zur Bestätigung seiner Theorie die Erfolge der Epinephrektomie heran. Bislang hat *Oppel* zusammen mit seinen Mitarbeitern ca. 90 Epinephrektomien ausgeführt. Bei den letzten 50 Fällen trat nur einmal Exitus letalis ein. *Oppel* zitiert Fälle von beginnendem Spontanbrand, bei welchen nach vorgenommener Epinephrektomie die Schmerzen unverzüglich verschwanden, die Ödeme im Laufe von 48 Stunden zurückgingen, die Branderscheinungen bis auf die Fingerspitzen, die von allein abgestoßen wurden, verschwanden. Durch die Operation konnte den Kranken in manchen Fällen die Extremität erhalten bleiben.

Zweck unserer Mitteilung ist, darauf hinzuweisen, daß der Spontanbrand nicht selten mit Funktionsstörungen eines 2. Gliedes des endokrinen Systems einhergeht, nämlich der Geschlechtsdrüsen. Die Funktion des letzteren ist hochgradig herabgesetzt, zuweilen erlischt sie vollständig.

Prof. *H. Zondek* konnte in letzter Zeit 3 ähnliche Fälle beobachten. Ein 4. Fall dieser Art wurde kürzlich von Prof. *Zondek* und mir gemeinschaftlich beobachtet.

In allen diesen Fällen handelte es sich um russische männliche Patienten, die Vagotoniker und leidenschaftliche Raucher waren. Bald nach dem Auftreten der ersten Krampfzeichen und der Gefäßverengerungen (Gefühl von Eingeschlafensein an den erkrankten Stellen, besonders beim Gehen, Frösteln; objektiv: leichte Zusammendrückbarkeit der Gefäße, Blässe der betreffenden Hautpartien usw.), konnte deutliche Herabsetzung der Geschlechtsfunktion festgestellt werden. In unserem letzten Falle, bei dem es sich um einen 41 Jahre alten Mann handelte, war die Geschlechtsfunktion, die bisher einwandfrei gewesen war, vollständig erloschen.

Die Krankheitsgeschichte des letztgenannten Patienten, der von uns in der I. Med. Klinik der Charité, Abt. von Prof. *Zondek*, beobachtet wurde, lautet wie folgt:

Herr W. W., 41 Jahre alt; Familienanamnese o. B. Patient ist bis 1912 angeblich immer gesund gewesen. Zu dieser Zeit zuerst Auftreten von Schmerzen in den Füßen mit taubem Gefühl in den Fußsohlen, sowie allgemeine Müdigkeit in den Beinen. Die Beschwerden nahmen von Jahr zu Jahr an Intensität zu, so daß er 1917 kaum mehr gehen konnte. Gleichzeitig stellten sich eine Rötung der Zehen am linken Fuß und bei Witterungswechsel stärkere Schmerzen in den Füßen ein. Im Oktober und November 1918 waren die Schmerzen so heftig, daß Patient $1^1/_2$ Monate Bettruhe halten mußte. Daraufhin Nachlassen der Schmerzen, die nur noch zeitweise beim Gehen auftraten. In der Folgezeit, bis Oktober 1922, machte Patient verschiedene Bäderbehandlungen in Rußland durch, aber ohne

wesentlichen Erfolg. Ende Oktober 1922 nahmen die Schmerzen erheblich zu, und November 1922 entwickelte sich an der linken großen Zehe „Brand“. April 1923 erfolgte Amputation des linken Fußes und 2 Wochen später linksseitige Oberschenkelamputation. Bis Anfang Januar 1926 fühlte er sich verhältnismäßig beschwerdefrei. Seitdem wieder Auftreten von brennenden Schmerzen im rechten Bein und rechten Fuß. Im Laufe der letzten Wochen stellten sich allmählich eine Rötung der Zehen des rechten Fußes sowie stärkere Schmerzen ein. *Patient gibt an, daß sich seit Beginn der Erkrankung allmählich die Potenz verminderte und schließlich einer vollständigen Impotenz Platz machte.* Patient ist nie zuckerkrank gewesen.

Infectio veneria negatur. Starker Nikotinabusus trotz ärztlichen Verbotes.

Befund: Übermittelgroßer Patient in gutem Ernährungszustand. Körpergewicht 73 kg. Sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Cor: Im ganzen sehr schlaff, keine Dilatation. Töne rein. Puls regelmäßig, 84 pro Minute. Blutdruck: 105/65 mm Hg R.R. Abdomen: Geringer Meteorismus. Druckempfindlichkeit im Epigastrium und in der r. Unterbauchgegend. Keine Resistenz nachweisbar. Sonst innere Organe o. B. Nervensystem: Pupillen beiderseits leicht entzündet, Konvergenzreaktion vorhanden, Lichtreaktion links träger als rechts. Sehnenreflexe o. B. Dermographismus mäßigen Grades. Extremitäten: *Links:* hohe Oberschenkelamputation. *Rechts:* Die Zehen des r. Fußes und ein Teil des Fußes selbst sind teils gerötet, teils cyanotisch verfärbt, teilweise leicht ödematös und fühlen sich dauernd kalt an. In geringem Ausmaße sind diese Erscheinungen auch im Bereich des r. Unterschenkels vorhanden, wo einige Venektasien auffallen. Es besteht in den genannten Gebieten zeitweise äußerste Schmerzhaftigkeit, stellenweise lassen sich leichte Hypästhesien nachweisen. Die Sensibilität ist an dem r. Bein und r. Fuß herabgesetzt. Aktive und passive Bewegungen in den Fuß- und Zehengelenken sind frei. Der Puls der Arteria dorsalis pedis dextra ist sicher nicht palpabel. Die Röntgenaufnahme des rechten Unterschenkels zeigt keine Kalkeinlagerungen in den Gefäßwandungen der beiden Tibialarterien. Harn o. B. Blutuntersuchung nach *Wassermann*: negativ. Blutbild: Hämoglobin 97%, Erythrocyten 6 000 000, Leukocyten 10 000. — Differentialbild: Basophile 2%, Eosinophile 8%, Stabkernige 4%, Segmentkernige 50%, Lymphocyten 29%, Monocyten 7%. — Gasstoffwechsel nach *Zuntz - Geppert*: 221,7 ccm $O_2$-Verbrauch pro Minute. — Diagnose: Linksseitige hohe Oberschenkelamputation. Endarteriitis. Nicotinabusus. Vollständige Impotenz.

Sollte sich der in diesem Falle erhobene Befund von Störungen in der Geschlechtsdrüsenfunktion durch eine Reihe weiterer Beobachtungen bestätigen lassen, so dürfte damit vielleicht ein neuer Beweis für den Zusammenhang zwischen Spontanbrand und endokrinen System erbracht sein.

---

## Literatur.

[1]) *Oppel*, V. Kongr. d. Chir. Rußlands, St. Petersburg 25. IX.—1. X. 1922, Referat Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 566. — [2]) *Dimitrijew*, Zentralbl. f. Chir. Nr. 20. 1925. — [3]) *Ornatzky*, Arch. f. klin. Chir. **130**, H. 12. — [4]) *Krause*, Wratschebnoje Djelo H. 9—10.

## Besprechungen.

**Hans Winterstein: Die Narkose in ihrer Bedeutung für die allgemeine Physiologie.** 2. Auflage. Mit 8 Abb. X, 474 S. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere, 2. Bd. Verlag: Jul. Springer, Berlin 1926. Preis M. 28.50; geb. M. 29.70.

Seitdem die physiologische Forschung dazu übergegangen ist, nicht nur den Stoffwechselablauf unter normalen und pathologischen Verhältnissen zu untersuchen, sondern auch die Bedingungen und inneren Zusammenhänge für das Zustandekommen der beobachteten Veränderungen zu klären, bildet das Studium der Narkose eines der wichtigsten Gebiete biologischer Forschung. Hierdurch wird verständlich, daß wohl in keinem Gebiet soviel experimentelle Arbeit geleistet und theoretische Deutungsversuche unternommen wurden wie in der Frage nach dem Wesen der Narkose. Schon der Hinweis auf diese Tatsache genügt, um den Wert einer Monographie zu beleuchten, in der die theoretischen und praktischen Ergebnisse dieses Forschungsgebietes unter Berücksichtigung auch der neuesten Literatur zusammengestellt und einer kritischen Würdigung unterzogen werden. Meines Erachtens ist es auch kein Nachteil der jetzt erschienenen 2. Auflage, daß *Winterstein* bei aller Objektivität, die er in seiner klaren und übersichtlichen Darstellung walten läßt, und bei aller Anerkennung, die er den einzelnen Narkosetheorien und ihrem Wert als Arbeitshypothesen zuteil werden läßt, doch seine eigene Anschauung darlegt und begründet, die er sich auf Grund seiner langjährigen theoretischen und praktischen Beschäftigung mit der Narkosefrage bildete. Denn wenn er bei der Schilderung der vorliegenden Literatur seinen persönlichen Standpunkt darstellt, so wird der Widerspruch, den er hierdurch vielleicht bei dem einen oder anderen Forscher hervorruft, nur fördernd für die Klärung des großen Fragenkomplexes sein. *Winterstein* vertritt die Ansicht, daß auch die Lipoidtheorie, die sich ja am längsten als fruchtbringende Arbeitshypothese bewährte, heute ebensowenig wie die Erstickungs- und die Oberflächenaktivitätstheorie noch haltbar ist, und glaubt, daß „der Wirkungsmechanismus der Narkotica auf ihrer leichten Adsorbierbarkeit an die Strukturbestandteile der lebenden Systeme beruhe". — Die sorgfältige Berücksichtigung der Literatur, ihre übersichtliche Zusammenstellung und kritische Würdigung sowie die Darlegung seiner persönlichen Anschauung verleihen der 2. Auflage der Monographie *Wintersteins* einen doppelten Wert, indem sie einerseits die Möglichkeit bietet, sich über Fragen des Narkoseproblems zu informieren, andererseits eine Fülle von Anregungen zu weiterem Forschen gibt. *E. Keeser* (Berlin).

# Autorenverzeichnis.

Abraham, Artur. Über die milchsäurebildende Fähigkeit des menschlichen Blutes gegenüber Monosacchariden. S. 609.

Bachmann, F., s. unter Rudolf Stahl. S. 637.

Baráth, Eugen. Untersuchungen über die Ergotaminwirkung bei Menschen, mit besonderer Rücksicht auf seine klinischen Anwendungsmöglichkeiten bei inneren Erkrankungen. S. 713.

—, Über die Ergotamintherapie bei inneren Erkrankungen. S. 719.

Becher, Erwin, Fritz Doenecke und Stillfried Litzner. Quantitative Studien über die Fraktion der aromatischen Oxysäuren im Blut bei Krankheiten. S. 29.

—, Stillfried Litzner und Willi Täglich. Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. I. S. 182.

—, Stillfried Litzner und Willi Täglich. Der Phenolgehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen. II. S. 195.

Bernhardt, Hermann, und Claus Burkart Strauch. Die Öl-Wasser- und die Wasser-Öl-Emulsion in ihrer Beziehung zur Medizin. S. 723.

—, s. unter Claus Burkart Strauch. S. 744.

—, und Claus Burkart Strauch. Zur Frage der peroralen Insulindarreichung. S. 767.

—, Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei der Acidose. S. 776.

Bernheim, Ernst. Histohämorenale Verteilungsstudien. III. S. 240.

Blöch, Josef, s. unter Gottfried Holler, Josef Blöch und Johann Vecsler. S. 412.

Brucke, Karl. Über Blutuntersuchungen bei Toxikodermieen. S. 510.

Cohnreich, Erwin. Die Schriftprobenmethode. S. 234.

Conitzer. L., s. unter Lichtwitz, L. S. 1.

Doenecke, Fritz, s. unter Erwin Becher, Fritz Doenecke und Stillfried Litzner. S. 29.

Egoroff, Alexei. Über die Blutzellen nach Norris-Lebedeff-Fåhraeus, über die Reversion der Hämolyse, Helio-Hämolyse und Helio-Erythrolyse, Helio- und Thermo-Resistenz der roten Blutzellen, sowie die praktischen Probleme, welche mit diesen Erscheinungen verbunden sind. S. 530.

Egoroff, Alexei. Über einige Reaktionen des Organismus auf Muskelarbeit. S. 545.

Evensen, H. J. Die Fermente des Urins und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung. S. 6.

Geldrich, J., und M. Heksch. Über den Einfluß von Kohlenhydratzufuhr auf den respiratorischen Gaswechsel bei Krebskranken. S. 620.

Glavadanovic, Vjekoslav, und Franz Pick. Über die Nasenflügelatmung. S. 809.

Grassheim, K., und H. Petow. Untersuchungen über den Phosphorgehalt der Galle. S. 803.

Hagedorn, Karl. Über einen Fall aleukämischer Myelose mit Osteosklerose und einer alten Gicht. S. 124.

Hartmann, E., s. unter R. Stern und E. Hartmann. S. 490.

Heesch, O., und R. Tscherning. Histo-hämorenale Verteilungsstudien. V. S. 277.

Heksch, M., s. unter J. Geldrich. S. 620.

Hirschfeld, Ernst. Angina pectoris saturnina. S. 698.

Holler, Gottfried, Josef Blöch u. Johann Vecsler. Untersuchungen über den Chlorstoffwechsel bei Sekretionsstörungen des Magens. IV. S. 412.

Holzer, H., und O. Klein. Über hypochlorämischen Diabetes insipidus, nebst einem Beitrag zur Frage der Störungen der zentralen Regulation der Wasser- und Salzdiurese. S. 299.

Hornung, Harro. Über die Bestimmung der Eosinophilen im Dicken Tropfen im Vergleich mit anderen Methoden. S. 207.

Jacobsohn, Max, s. unter Fritz Rothschild. S. 70.

Jochmann, Erich. Histo-hämorenale Verteilungsstudien. IV. S. 255.

Klein, O., s. unter H. Holzer und O. Klein. S. 299.

Kogan, V. Antagonismus und Korrelation zwischen Pankreas, Nebennieren und Hypophysis. Die Erkrankungen des Pankreas. S. 457.

Kollert, V., und W. Starlinger. Über das Verteilungsverhältnis der Eiweißkörpergruppen des Blutplasmas und Harnes bei Nierenkranken. S. 44.

Kolos, Stefan, und Franz Pajor. Proteintherapie und vegetatives Nervensystem. S. 651.

Lachs, Siegfried. Studien über die Wirkung des Sauerstoffs auf den Blutdruck des Menschen. S. 394.
Lassowsky, Wulf. Der Zeitverlauf der einzelnen Phasen des Elektrokardiogramms bei gesunden und herzkranken Individuen und seine diagnostische Verwertung. S. 357.
Lichtwitz, L., und L. Conitzer. Zur Frage der Uricolyse. S. 1.
Litzner, Stillfried, s. unter Erwin Becher, Fritz Doenecke und Stillfried Litzner. S. 29.
—, s. unter Erwin Becher und Willi Täglich. S. 182.
—, s. unter Erwin Becher und Willy Täglich. S. 195.
Lueg, Werner. Über das Elektrokardiogramm des Myxödems. S. 337.
Mahler, P., s. unter Stary, Zd., und P. Mahler. S. 446.
Medem, Herbert. Über funktionelle Albuminurien. S. 174.
Moldawski, J. Zur Frage der Ätiologie des „Spontanbrandes". S. 817.
Noah, G. Beitrag zur Leberfunktionsprüfung mittels Kohlehydratbelastung unter besonderer Berücksichtigung der Galaktose und ihrer Einwirkung auf den Blutzuckerspiegel. S. 150.
Offergeld. Anämia perniziosa und Schwangerschaft. S. 473.
Pajor, Franz, s. unter Stefan Kolos. S. 651.
Petow, Helmut. Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände. S. 565.
—, s. unter E. Wittkower und H. Petow. S. 573.
—, s. unter K. Grassheim und H. Petow. S. 803.
Pick, Franz, s. unter Vjekoslav Glavadanovic und Franz Pick. S. 809.
Pletnew, D. D. Läßt sich ein Aneurysma der Herzventrikel intra vitam feststellen? S. 378.
—, Nachtrag. S. 585.
Regelsberger, Hermann. Über die klinische Bedeutung der Spitzenstoßkurve. S. 107.
Rothschild, Fritz, und Max Jacobsohn. Der Einfluß von Insulin auf die Blutzusammensetzung beim Diabetes mellitus. S. 70.
Salomon. Das Verhalten des Körpergewichts und des Serumeiweißspiegels bei Tuberkulose und ihre Beeinflussung durch das Tuberkulin. S. 223.
Stahl, Rudolf, u. F. Bachmann. Zur biologischen Wirkung der Bluttransfusion, besonders bei der perniziösen Anämie. S. 637.
Starlinger, W., s. unter V. Kollert, S. 44.
Stary, Zd., und P. Mahler. Zur quantitativen Bestimmung der Magensekretion. S. 446.
Staub, H. Über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. IV. S. 587.
Steinbrinck, Walther. Über pathologische Kolloidstabilität, die Rechtsverschiebung des Bluteiweißbildes und ähnliches. S. 496.
Stöcklin, Karl. Methodisches u. Kasuistisches zur Senkungsreaktion. S. 660.
Stern, R., und E. Hartmann. Zur Klinik der essentiellen Thrombopenie. S. 490.
Strauch, Claus Burkart, s. unter Hermann Bernhardt und Claus Burkart Strauch. S. 723.
—, und Hermann Bernhardt. Über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente. S. 744.
—, s. unter Hermann Bernhardt. S. 767.
Swjatskaja, A. D. Klinische Beobachtungen über die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen, mit besonderer Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen osmotischer Resistenz und regeneratorischer Funktion des erythroblastischen Gewebes. S. 679.
Täglich, Willi, s. unter Erwin Becher und Stillfried Litzner. S. 182.
—, s. unter Erwin Becher und Stillfried Litzner. S. 195.
Tscherning, R., s. unter O. Heesch. S. 277.
Vecsler, Johann, s. unter Gottfried Holler, Josef Blöch und Johann Vecsler. S. 412.
Wermel, S. †. Über den Mechanismus der Wirkung der kohlensauren Mineralbäder. S. 80.
—, Ein Beitrag zur Calcium-Ionentherapie bei Herzerkrankungen. S. 788.
Wittkower, E., und H. Petow. Beiträge zur Klinik des Asthma bronchiale und verwandter Zustände. S. 573.
Wollheim, Ernst. Über die vegetativen Störungen bei Encephalitis epidemica. S. 94.
Wyschegorodzewa, W. D. Zur Frage der Autohämoagglutination. S. 524.

# ZEITSCHRIFT
FÜR
# KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS, BERLIN · F. KRAUS, BERLIN · A. GOLDSCHEIDER, BERLIN · G. KLEMPERER, BERLIN

ERICH MEYER, GÖTTINGEN · A. SCHITTENHELM, KIEL · R. STÆHELIN, BASEL

C. VON NOORDEN, FRANKFURT A. M. · N. ORTNER, WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS



HUNDERTVIERTER BAND
FÜNFTES UND SECHSTES (SCHLUSS-) HEFT
MIT 67 ABBILDUNGEN IM TEXT
(ABGESCHLOSSEN AM 18. DEZEMBER 1926)




BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1926

*Preis RM 19.—*

Die **„Zeitschrift für klinische Medizin“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos, in einzeln berechneten Heften, von denen sechs einen Band von etwa 50 Bogen Umfang bilden.

Das Honorar beträgt RM 40.— für den 16 seitigen Druckbogen.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplaren kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzahl hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

*Herrn Geheimrat Professor Dr. W. His,*
*Berlin NW 6, I. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21.*

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer

104. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 5./6. Heft.

Seite

**Staub, H.** Über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. IV. Mitteilung: Wirkung von Bluttransfusionen auf den Blutzuckerspiegel des Diabetikers. Beitrag zum Regulations-Mechanismus der Insulinsekretion. (Mit 14 Textabbildungen) . . 587
**Abraham, Artur.** Über die milchsäurebildende Fähigkeit des menschlichen Blutes gegenüber Monosacchariden. (Mit 1 Textabbildung) . . . . . . . . . . . 609
**Geldrich, J.**, und **M. Heksch.** Über den Einfluß von Kohlenhydratzufuhr auf den respiratorischen Gaswechsel bei Krebskranken. (Mit 2 Textabbildungen) . . 620
**Stahl, Rudolf**, und **F. Bachmann.** Zur biologischen Wirkung der Bluttransfusion, besonders bei der perniziösen Anämie. (Mit 6 Textabbildungen) . . . . . . 637
**Kolos, Stefan**, und **Franz Pajor.** Proteintherapie und vegetatives Nervensystem. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 651
**Stöcklin, Karl.** Methodisches und Kasuistisches zur Senkungsreaktion. (Mit 7 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 660
**Swjatskaja, A. D.** Klinische Beobachtungen über die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen, mit besonderer Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen osmotischer Resistenz und regeneratorischer Funktion des erythroblastischen Gewebes. (Mit 17 Kurven) . . . . . . . . . . . . . . . . 679
**Hirschfeld, Ernst.** Angina pectoris saturnina . . . . . . . . . . . . . . . 698
**Baráth, Eugen.** Untersuchungen über die Ergotaminwirkung bei Menschen, mit besonderer Rücksicht auf seine klinische Anwendungsmöglichkeiten bei inneren Erkrankungen. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . 713
**Baráth, Eugen.** Über die Ergotamintherapie bei inneren Erkrankungen . . . . 719
**Bernhardt, Hermann**, und **Clauss Burkart Strauch.** Die Öl-Wasser- und die Wasser-Öl-Emulsionen in ihrer Beziehung zur Medizin. (Mit 5 Textabbildungen) 723
**Strauch, Clauss Burkart**, und **Hermann Bernhardt.** Über parenterale Depots wasserlöslicher Medikamente. (Mit 6 Textabbildungen) . . . . . . . . . . 744
**Bernhardt, Hermann**, und **Clauss Burkart Strauch.** Zur Frage der peroralen Insulindarreichung . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 767
**Bernhardt, Hermann.** Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei der Acidose. II. Mitteilung . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 776
**Wermel, S.** †. Ein Beitrag zur Calcium-Ionentherapie bei Herzerkrankungen . . 788
**Grassheim, K.**, und **H. Petow.** Untersuchungen über den Phosphorgehalt der Galle 803
**Glavadanovic, Vjekoslav**, und **Franz Pick.** Über die Nasenflügelatmung. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 809
**Moldawski, J.** Zur Frage der Ätiologie des „Spontanbrandes“ . . . . . . . . 817
Besprechungen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 820
Autorenverzeichnis . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 821

*Hierzu vier Beilagen vom Verlag* ***Julius Springer*** *in Berlin W 9*

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

